

CZU: 616.24-002.5-091:340.66

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.41>

TUBERCULOZA: TRECUT ȘI PREZENT

Igor IVANES¹, doctorand,

Aurelia USTIAN¹, dr. în șt. med, prof. consultant

Constantin IAVORSCHI^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. AȘMM

¹Disciplina Pneumologie și alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: ivanesigor@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza este o boală infecțioasă gravă și răspândită la nivel global, cauzând un număr semnificativ de decese în fiecare an. Aceasta continuă să reprezinte o provocare majoră pentru sistemul de sănătate și necesită eforturi susținute de control și prevenție. Scopul acestei lucrări a fost de a analiza aspectele istorice ale tuberculozei și rezultatele programelor de control la nivel mondial și local. Materialele și metodele utilizate au implicat cercetarea literaturii de specialitate. Principalele concluzii includ evoluția istorică a tuberculozei, impactul descoperirilor și progreselor medicale asupra tratamentului și controlului bolii, precum și necesitatea continuă de a implementa strategii eficiente de prevenție și tratament.

Cuvinte cheie: tuberculoză, control, epidemiologie, rezistența bacteriană, evoluție istorică, progrese, strategii

Summary. Tuberculosis: past and present

Tuberculosis is a serious infectious disease with a global impact, causing a significant number of deaths each year. It continues to pose a major challenge to the healthcare system and requires sustained efforts for control and prevention. The aim of this study was to analyze the historical aspects of tuberculosis and the outcomes of global and local control programs. The materials and methods involved research of specialized literature. The main conclusions include the historical evolution of tuberculosis, the impact of discoveries and medical advancements on its treatment and control, as well as the ongoing need to implement effective prevention and treatment strategies.

Keywords: tuberculosis, control, epidemiology, bacterial resistance, historical evolution, advancements, strategies.

Резюме. Туберкулез: прошлое и настоящее.

Туберкулез является серьезным инфекционным заболеванием с глобальным распространением, вызывающим значительное количество смертей ежегодно. Он по-прежнему представляет существенную проблему для системы здравоохранения и требует устойчивых усилий по контролю и предотвращению. Цель данного исследования заключалась в анализе исторических аспектов туберкулеза и результатов программ контроля на глобальном и локальном уровнях. Материалы и методы включали исследование специализированной литературы. Основные выводы включают историческую эволюцию туберкулеза, влияние открытий и медицинских достижений на его лечение и контроль, а также необходимость внедрения эффективных стратегий профилактики и лечения.

Ключевые слова: туберкулез, контроль, эпидемиология, бактериальная резистентность, историческая эволюция, достижения, стратегии.

Introducere.

Tuberculoza este una dintre principalele boli infecțioase, care provoacă anual peste un milion de decese în întreaga lume. Toate țările din lume se luptă împotriva tuberculozei, aplicând recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). În această sinteză, sunt analizate aspectele istorice a tuberculozei și rezultatele programelor de control al tuberculozei la nivel global și local.

Scopul cercetării a constat în analiza cunoștințelor istorice despre tuberculoză și rezultatelor scontate pe parcursul implementării planurilor și strategiilor pentru controlul tuberculozei propuse OMS.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului propus, cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor de date PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Hinari conform frazelor-cheie, au fost selectate și analizate sursele bibliografice.

Rezultate.

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă de lungă durată cu afectarea întregului organism, cu localizare preponderent pulmonară.

Tuberculoza este o boală cunoscută din antichitate, dar care își menține actualitatea. Tuberculoza a atins apogeul epidemiei, cu o mortalitate înaltă pe

toate continentele planetei, pe parcursul secolelor XVII-XVIII și prima jumătate a sec.XIX. Indicatorii epidemiologici (incidența și mortalitatea) au o evoluție ondulară. Odată cu revoluția industrială și migrația populației se atestă o răspândire imensă a tuberculozei pe întreaga planetă.

Tuberculoza (TB) este o amenințare majoră pentru omenire. S-a estimat că această boală a provocat 1.000.000.000 de decese în ultimii 200 de ani.

Rata de deces prin tuberculoza în Europa de Vest la începutul sec. XIX varia între 800-1000 persoane la 100.000 populație [1], [2].

Fără tratament medicamentos disponibil, aproximativ 70% dintre persoanele cu tuberculoză pulmonară cu frotiu de spută pozitiv decedau pe parcursul a 10 ani [3].

Dezvoltarea cunoștințelor despre tuberculoză pot fi repartizate în următoarele etape:

– *Empirică* - când cunoștințele despre tuberculoză erau bazate pe observațiile clinice- din antichitate până în sec. XVIII;

– *Clinico-anatomică* - până la începutul sec XIX. când savantul francez Laennec în 1819 pentru prima dată în baza efectuării autopsiilor persoanelor decedate din cauza tuberculozei, descrie substratul morfopatologic al acestei boli “tuberculum”, fapt ce a dat numire tuberculozei;

– *Preantibacteriană* - sfârșitul sec XIX și anii 40 ai sec. XX - până la apariția chimioterapiei. Descoperirea agentului patogen de către Robert Koch în 1882 și a tuberculei în 1890;

Pentru tratamentul tuberculozei în această perioadă erau utilizați diferiți factori naturali cu scopul ridicării rezistenței organismului față de micobacterii. Astfel, în Germania (1856) a fost fondat primul sanatoriu cu aplicarea curei igienico-dietetice bazată pe o triadă de factori naturali : repaus la pat, alimentație consistentă, aeraj permanent. În anul 1892 savantul Forlanini a introdus în tratamentul bolnavilor de tuberculoză colapsoterapia (pneumotoraxul și pneumoperitoneul artificial), care a contribuit la vindecarea unui număr mare de bolnavi.

În 1895, savantul Röntgen a descoperit razele X cu ajutorul cărora, a fost posibilă diagnosticarea tuberculozei pulmonare și monitorizarea pacienților cu această afecțiune, precum și persoanele suspectate de a avea tuberculoză.

În baza descoperirii de către Koch a tuberculei pentru depistarea tuberculozei, au fost propuse probele alergice cutanate de către Pirquet (1907) și Mantoux (1908). În anul 1921 Calmette și Guérin au descoperit vaccinul BCG, care a pus baza profilaxiei specifice în tuberculoză.

– *Antibacteriană* - anii '50 a sec. XX și > sec. XXI - în 1943 în SUA Waksman și echipa descoperă primul preparat antituberculos - *Streptomycină*, în anii 50 ai sec. XX mai sunt descoperite încă 2 preparate antituberculoase (Izoniazida și PAS - Acidul para-aminosalicilic). Tripla terapie(I, SM, PAS) devine standardul de tratament pentru toate formele de tuberculoză. Din anul 1960 PAS a fost înlocuit de Etambutol, iar din anii 1970 au fost introduse preparatele Rifampicină și Pirazinamidă.

La mijlocul anilor '80 tuberculoza în Europa de Vest și Statele Unite era practic eradicată. Cu toate acestea, la începutul anilor '90 s-a observat o creștere a ratei de infectare în întreaga lume. În Republica Moldova după anii '90, indicatorii epidemiologici au început să crească atingând apogeul incidenței de 133,9/100.000 și mortalitatea 19,1/100.000 locuitori în anul 2005, comparativ cu 39/100.000 și 4,6/100.000 în anul 1990. Cauzele acestei înrăutățiri au fost deteriorarea situației socio-economice, subfinanțarea sistemului antituberculos și accesul redus la medicamentele antituberculoase.

În 1980 Karel Styblo în baza studiilor efectuate în Africa propune Strategia de Tratament Direct Observat Curs Scurt (DOTS). În 1993 OMS a declarat tuberculoza drept o urgență globală și a susținut strategia DOTS, cu următoarele obiective: rata de detectare a peste 70% din cazurile noi (sputa pozitivă) și rata de vindecare de peste 85% cazuri. DOTS a fost recomandată la nivel mondial ca fiind cea mai bună abordare pentru tratamentul și controlul tuberculozei [4, 5, 6].

În Republica Moldova strategia DOTS a fost implementată începând cu anul 2001. Statisticile globale au constatat că doar DOTS nu este suficient pentru a atinge Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM). Necesitatea unei noi strategii, care să se bazeze pe DOTS și să meargă dincolo de aceasta, a fost recunoscută de către OMS în 2005.

În răspuns la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului ale Națiunilor Unite (ONU), obiectivul 6C al ODM era să oprească și să inverseze incidența tuberculozei.

În anii 2001-2005 în baza strategiei DOTS a fost implementat Planul Global Stop TB, prelungit în anii 2006-2015 cu două obiective suplimentare: reducerea prevalenței și mortalității tuberculozei cu 50% până în 2015, în comparație cu cifrele din 1990 [7, 8, 9].

Până în 2050 se prevede o incidență globală a tuberculozei mai mică de 1 caz la un milion de locuitori pe an. În mod important, acesta din urmă s-a concentrat pe îngrijirea centrată pe pacient [3].

Problema dezvoltării tuberculozei la pacienții infectați cu HIV a devenit foarte actuală la nivel mondi-

al începând cu sfârșitul anilor '80 și începutul anilor '90. În 1992, experții de la Centrul de Control al Bolilor din SUA au definit coinfecția HIV/tuberculoză ca o pandemie.

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și rezistența la medicamente sunt principalele obstacole în calea eliminării sau eradicării tuberculozei.

Răspândirea infecției cu HIV a adus modificări radicale în epidemiologia tuberculozei la nivel mondial. Dubla epidemie TB/HIV provoacă probleme serioase și pune în pericol atingerea scopurilor propuse [30]. Infecția cu HIV este cel mai serios factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei la persoanele infectate cu *Mycobacterium tuberculosis*, fiind considerată drept cel mai semnificativ factor de risc în ultimul secol [31]. Diagnosticarea tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV este dificilă din cauza depistării reduse a micobacteriilor în spută, îndeosebi la bolnavii cu nivel de CD4 < 100 celule/mm³. Cu acest scop în ultimii ani este folosit testul LF-LAM (Lateral flow lipoarabinomannan) în urină [10, 11].

Numărul absolut de cazuri de tuberculoză multidrogrezistentă este în continuă creștere. Accesul redus la medicamente, lipsa măsurilor adecvate de control a infecției, în perioada anilor '90 au contribuit la selectarea în Republica Moldova a tulpinilor MDR de *M. tuberculosis*. La momentul actual în Republica Moldova rezistența primară este de 29% printre cazurile noi și 52% printre cazurile de retratament, iar țara este inclusă în lista celor 30 de țări OMS cu o rată înaltă a tuberculozei multidrogrezistente [12, 13].

Datorită naturii sale infecțioase, răspunsului imunologic complex, progresiei cronice și necesității unui tratament pe termen lung, tuberculoza a prezentat întotdeauna o povară majoră asupra sănătății. În ultimii ani apariția formelor rezistente la mai multe medicamente și epidemia actuală de TB-HIV, asociate cu implicațiile sale sociale grave, tratarea și prevenirea tuberculozei a fost o provocare permanentă pe parcursul istoriei umane [14, 15].

În anul 2014 OMS a elaborat Strategia de Eradicare a Tuberculozei (The End TB Strategy), care a avut ca scop lichidarea epidemiei globale de tuberculoză. Obiectivele specifice pentru 2035 includ reducerea mortalității cu 95% și o reducere de 90% a incidenței tuberculozei în comparație cu nivelurile din 2015 [4].

O altă provocare cu care trebuie să ne confruntăm este efectul globalizării - creșterea dramatică a populației și a mișcărilor individuale care cuprind activități turistice, diasporă de refugiați și, în curând, migranți climatici. Acest "vârtej" continuu are consecințe multiple, cum ar fi un număr tot mai mare de pacienți infectați cu tulpini neendemice, răspândirea

tulpinilor multidrogrezistente (MDR) din țările cu deficit de asistență medicală și spectrul înspăimântător al expansiunii tulpinilor total rezistente la medicamente (TDR) [16, 25].

Pentru a urgenta depistarea formelor rezistente de tuberculoză și a iniția un tratament mai precoce au fost propuse mai multe metode de diagnosticare rapidă. Metoda molecular-genetică GeneXpert MTB/RIF acceptată de către OMS în 2010 a fost pe larg implementată în marea majoritate a regiunilor lumii, inclusiv la nivelul unităților de asistență medicală primară. Această metodă rapidă de apreciere a rezistenței la Rifampicină a demonstrat reducerea timpului de inițiere a tratamentului pentru tuberculoza MDR [17, 18].

Tuberculoza ocupa primul loc în decesele provocate de un singur agent infecțios, însă cu apariția pandemiei COVID-19, ea a trecut pe locul doi. Eforturile depuse de către organizațiile internaționale și programele naționale în ultimele decenii au contribuit la scăderea lentă a indicatorilor epidemiologici în tuberculoză. Din 2020 până în 2021 de tuberculoza au fost salvate 74 mln de vieți omenești la nivel global, însă situația s-a schimbat brusc cu instalarea pandemiei. Atragerea surselor medicale pentru controlul tuberculozei, adresarea insuficientă a pacienților la medicina primară și reducerea administrării tratamentului au contribuit la o scădere artificială în perioada pandemiei a incidenței și mortalității prin tuberculoză. Așadar, în Republica Moldova incidența tuberculozei a scăzut brusc de la 71,7 în 2019 la 43,8 în 2020, iar mortalitatea de la 6,2 la 5,1 la 100.000 populație. Este important că programele naționale de tuberculoza să își intensifice eforturile, iar guvernele și donatorii să investească în măsuri de recuperare. Pandemia a creat oportunități de a înțelege mai bine cum să îmbunătățim accesul la sănătate prin utilizarea tehnologiilor și sistemelor aprobate [19, 20, 27].

Infecția tuberculoasă latentă (ITBL) este definită prin răspuns tuberculinic pozitiv, fără manifestări clinice, radiologice și bacteriologice.

Conform datelor OMS aproximativ 1,7 miliarde de persoane sunt infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* la nivel global în 2014. Investițiile în noi instrumente pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul celor cu ITBL cu risc de a evolua către boală sunt necesare urgent pentru a aborda acest rezervor latent, dacă se dorește atingerea obiectivului 2050 de eliminare a tuberculozei [29].

În absența unei imunodeficiențe, riscul apariției bolii tuberculoase se estimează la 5-10% din cazuri în primii 3-5 ani ce urmează infecției latente și de 5% pentru restul vieții. Riscul de a dezvolta boala activă crește în condiții de scădere a imunității, la persoanele infectate HIV (7-13% anual). Recomandările Stra-

tegiei End TB a OMS pentru atingerea obiectivului de eliminare a TB sunt identificarea și tratamentul persoanelor cu ITBL aflate la risc pentru progresia spre boală activă [21, 22, 23].

Pentru diagnosticul ITBL și diagnosticul tuberculozei copilului sunt folosite testele de dozare a interferonului gama. Cu acest scop la nivel mondial sunt utilizate două teste IGRA: QuantiFERON TB (QFT) și T-Spot TB (T-Spot)[21].

În rezultatul eforturilor programelor internaționale și naționale eficacitatea tratamentului la sfârșitul sec. XX începutul sec XXI, succesul tratamentului tuberculozei sensibile s-a stabilit în jur de 85%, însă eficacitatea tratamentului tuberculozei rezistente rămâne la nivelul 50-60%. Apariția preparatelor noi (Bedaquilina, Linezolid, Delamanid, Pretomanid) în ultimele 2 decenii au adus speranța de o schimbare esențială în tratamentul bolnavilor cu tuberculoza rezistentă. În rezultatul studiilor clinice în toată lumea au fost create noi scheme de tratament cu o durată scurtă, ceea ce a dat posibilitatea de o complianță mai bună de aderare a bolnavilor la tratament și o majorare a succesului tratamentului. Așadar, schemele de tratament pentru tuberculoza sensibilă vor fi reduse de la 6 la 4 luni (BPamZ - bedaquilina (B), pretomanid (Pa), moxifloxacin (M) and pyrazinamide (Z)), iar pentru tuberculoza rezistentă (BPAL -bedaquilina (B), pretomanid (Pa), Linezolid (L))- de la 18-24 la 6-9 luni [4, 24, 28].

Conform raportului global TB al OMS incidența tuberculozei în anul 2021 a fost în creștere - 10,6 mln (2020 - 10,5 mln) și mortalitatea- 1,6 mln (2020 -1,5 mln), inclusiv 187.000 HIV pozitivi și creșterea cazurilor cu tuberculoză MDR cu 3% (450.000). Tuberculoza la copii a constituit 11%. Aproximativ 1/2 din cazurile suspectate de TB nu sunt identificate.

Discuții.

Tuberculoza o boală cronică infecțioasă, care însoțește omenirea pe tot parcursul istoriei, provocând decese colosale îndeosebi în perioada *preantibacteriană*. Implementarea profilaxiei specifice, a metodelor de depistare a tuberculozei, a preparatelor antituberculoase au contribuit la micșorarea numărului de decese. Tuberculoza s-a răspândit pe planetă neuniform, afectând mai grav țările cu surse economice limitate provocând ascensiuni și declinuri în indicatorii epidemiologici. Strategiile și programele ghidate de ONU și OMS au contribuit la ameliorarea indicatorilor principali prin scăderea incidenței și mortalității a tuberculozei. Metodele noi molecular-genetice apărute în ultimele 2 decenii au dat posibilitatea de a depista formele rezistente de tuberculoză și inițierea mai rapidă a tratamentului. Secvențierea genomului cu aprecierea ex-

tinsă a sensibilității către preparatele antituberculoase va da posibilitatea de a individualiza tratamentul de tuberculoză. Introducerea preparatelor noi în schemele de tratament au contribuit la îmbunătățirea eficacității tratamentului tuberculozei rezistente, iar scurtarea duratei tratamentului au contribuit creșterea aderenței pacienților la tratament. Problemele cheie care stau în calea succesului îndeplinirii strategiei pentru lichidarea tuberculozei la etapa actuală sunt prezența înaltă a bolnavilor TB/HIV și a creșterii majore în toate țările a tuberculozei rezistente. Pandemiile COVID 19 în ultimii ani a provocat noi obstacole în îndeplinirea strategiei de lichidare a tuberculozei propusă de OMS pentru următorii 15-20 ani. Sunt necesare eforturi noi de mobilizare a serviciilor și programelor naționale pentru a atinge aceste scopuri.

Concluzii

În pofida investițiilor relevante și a rezultatelor semnificative obținute până în prezent tuberculoza continuă să reprezinte o boală infecțioasă de importanță majoră și o problemă de sănătate la nivel global.

În rezultatul implementării programelor OMS și naționale pe parcursul anilor incidența și mortalitatea prin tuberculoză a fost în scădere, eficacitatea tratamentului tuberculozei sensibile a atins obiectivele propuse de OMS, iar preparatele noi antituberculoase contribuie la eficacitatea tratamentului formelor rezistente de tuberculoză și permit scurtarea schemelor de tratament.

Îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului preventiv a infecției tuberculoase latente micșorează pericolul de trecere a infecției spre boala activă. Metodele molecular genetice contribuie la depistarea rapidă a rezistenței micobacteriilor și micșorarea termenilor de inițiere a tratamentului.

Dubla epidemie TB/HIV și tuberculoza MDR rămân a fi probleme severe și pun în pericol atingerea scopurilor propuse de OMS.

Pandemia COVID 19, factorii sociali, situația economică complicată în multe țări ale lumii, migrația populației pot fi un obstacol în acțiunile multivectoriale pentru atingerea scopurile strategiei OMS de lichidare a tuberculozei către anul 2035.

La momentul actual este necesară intensificarea eforturilor pentru a recupera efectele negative acumulate în ultimii ani pentru redresarea situației create în serviciul antituberculos.

Bibliografie

1. Migliori G.B. *Tuberculosis: The Essentials*. Fourth Edition. European Respiratory Review, 2011; 20 (120) 125.
2. Paulson T. *Epidemiology: A mortal foe*. *Nature* 502, S2-S3 2013.

3. Huang F., Zhao Y. Global Control of Tuberculosis: *Current Status and Future Prospects*. Zoonoses. 2022; Vol. 2(1).
4. Migliori, G. B., & Raviglione, M. C. (Eds.). *Essential Tuberculosis*. 2021;
5. Raviglione M. C. *Tuberculosis: The Essentials*, Fourth Edition (Lung Biology in Health and Disease) 4th Edition. 2009;
6. World Health Organization. *Communicable Diseases Cluster*. (1999) What is DOTS? : a guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65979>
7. Stop TB Initiative & Stop TB Partnership. (2002) *The global plan to stop tuberculosis : Stop TB Partnership*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67355>
8. Stop TB Partnership & World Health Organization. (2006) *The global plan to stop TB, 2006-2015 / Stop TB Partnership*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43404>
9. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. *The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era*. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):299-314.
10. Bjerrum S., Schiller I., Dendukuri N. et al. *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV*. *Cochrane Database Syst Rev*; 2019.
11. Kraef C, Yedilbayev A, Seguy N, et al. *Uptake of the lateral flow urine LAM test in Europe and Central Asia*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022 Sep 1;26(9):835-841.
12. Yang C., Sobkowiak B., Naidu V., et al. *Phylogeography and transmission of M. tuberculosis in Moldova: A prospective genomic analysis*. *PLoS Med*; 19. 2022.
13. Vesga J.F., Hallett T.B., Reid M.J.A., et al., Arinaminpathy N. *Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach*. *Lancet Glob Heal* 2019; 7: e585–e595
14. Afanasiev E.I., Russkikh O.E. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. *RMJ*. 2021;3:24–26.
15. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L., *The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus*. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E9-E12.
16. Barbier M, Wirth T. 2016. *The evolutionary history, demography, and spread of the Mycobacterium tuberculosis complex*. *Microbiol Spectrum* 4(4):TBTB2-0008-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0008-2016.
17. MALIK, Alina. *The impact of the molecular genetic test on the diagnosis delay and outcome in patients with pulmonary tuberculosis*. In: *Moldovan Medical Journal*, 2018, nr. 3(61), pp. 3-9.
18. Chesov D., Crudu V., Soltan V., Botnaru V. *Reduction in treatment delay of MDR-TB cases as a result of Xpert MTB/RIF implementation in Moldova*. *int j tuberc lung dis* 2016; 20: S521.
19. Syunyakova D.A. особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в россии в период 2015-2020 гг. аналитический ОБЗОР Social'nye aspekty zdorov'a naselenia / Social aspects of population health [serial online] 2021; 67(3):11.
20. Trajman A, Felker I, Alves LC, et al., *The COVID-19 and TB syndemic: the way forward*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022 Aug 1;26(8):710-719.
21. Oancea C. et al. *Tratat de pneumologie pentru medicii rezidenți*, www.umft.ro/editura (2021).
22. Houben RMGJ, Dodd PJ *The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling*. 2016; *PLoS Med*13(10):e1002152.
23. Menzies N., Swartwood N.; Testa C., et al., *Time Since Infection and Risks of Future Disease for Individuals with Mycobacterium tuberculosis Infection in the United States*. *Epidemiology* 2021; 32(1):p 70-78.
24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. *Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023 – 2021 data*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023.
26. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022. licence: cc by-nc-sa 3.0 iGo.
27. Shariq M, Sheikh JA, Quadir N, et al., *COVID-19 and tuberculosis: the double whammy of respiratory pathogens*. *Eur Respir Rev*. 2022 Apr 13;31(164):210264.
28. Mondoni M, Saderi L, Sotgiu G. *Novel treatments in multidrug-resistant tuberculosis*. *Curr Opin Pharmacol*. 2021 Aug;59:103-115.
29. Shah M, Dorman SE. *Latent Tuberculosis Infection*. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2271-2280.
30. Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, et al., *HIV-associated tuberculosis*. *Int J STD AIDS*. 2021 Aug;32(9):780-790.
31. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, et al., A. *HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 11;21(1):51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2. Erratum in: *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 20;21(1):86.