

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN PARA LEPROA CON DOSIS ÚNICA DE RIFAMPICINA: MANUAL PARA SU IMPLEMENTACIÓN

Tanja Barth-Jaeggi^{a,b}, Arielle Cavaliero^c, Ann Aerts^c, Sunil Anand^d, Mohammad Arif^e, Sao Sarady Ay^f, Tin Maung Aye^g, Nand Lal Banstola^h, Rabindra Baskotaⁱ, David Blaney^j, Marc Bonenberger^k, Wim Van Brakel^l, Hugh Cross^m, V.K. Dasⁿ, Teky Budiawan^o, Nilanthi Fernando^p, Zaahira Gani^c, Helena Greter^{a,b}, Eliane Ignotti^q, Deus Kamara^r, Christa Kasang^s, Burkard Kömm^s, Anil Kumar^t, Sambath Lay^u, Liesbeth Mieras^l, Fareed Mirza^c, Beatrice Mutayoba^r, Blasdus Njako^v, Tiara Pakasi^w, Jan Hendrik Richardus^x, Paul Saunderson^y, Cairns S. Smith^z, René Stäheli^k, Nayani Suriyarachchi^{aa}, Tin Shwe^g, Anuj Tiwari^x, Millawage Supun D. Wijesinghe^p, Jan Van Berkel^l, Bart Vander Plaetse^k, Marcos Virmond^{ab}, y Peter Steinmann^{a,b}

^aSwiss tropical and Public Health Institute, Basel Switzerland

^bUniversity of Basel, Basel, Switzerland

^cNovartis Foundation, Basel, Switzerland

^dAmerican Leprosy Missions, Hyderabad, India

^eNLR, New Delhi, India

^fSwiss Tropical and Public Health Institute, Phnom Penh, Cambodia

^gAmerican Leprosy Missions, Yangon, Myanmar

^hNLR, Kathmandu, Nepal

ⁱLeprosy Control and Disability Management Section, Kathmandu, Nepal

^jCenters for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

^kFAIRMED, Bern, Switzerland

^lNLR, Amsterdam, Netherlands

^mPrivate, UK

ⁿHealth Services, Dadra and Nagar Haveli, India

^oNLR, Jakarta, Indonesia

^pAnti-Leprosy Campaign, Colombo, Sri Lanka

^qUniversidade do Estado de Mato Grosso, Cáceres, Brazil

^rNational Tuberculosis and Leprosy Programme, Dar es Salaam, Tanzania

^sGerman Leprosy and Tuberculosis Relief Association, Würzburg, Germany

^tDirectorate General of Health Services, MoHFW, New Delhi, India

^uNational Leprosy Elimination Program, Phnom Penh, Cambodia

^vGerman Leprosy and Tuberculosis Relief Association, Dar es Salaam, Tanzania

^wSub Directorate Directly Transmitted Tropical Diseases, MoH, Jakarta, Indonesia

^xErasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands

^yAmerican Leprosy Missions, Greenville, USA

^zUniversity of Aberdeen, UK

^{aa}FAIRMED, Colombo, Sri Lanka

^{ab}Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, Brazil

(Este trabajo es una reproducción de *Lepr Rev* 2019; 90(4): 356-363)

Correspondencia a: Peter Steinmann, Swiss Tropical and Public Health Institute, Socinstrasse 57, 4051 Basel, Switzerland
(Tel: +41 61 284 82 29; e-mail: peter.steinmann@swisstph.ch, <https://orcid.org/0000-0003-4800-3019>)

RESUMEN

Objetivo: La profilaxis post-exposición de la lepra con dosis única de rifampicina (SDR-PEP) ha demostrado ser efectiva y aplicable y está recomendada por la OMS desde 2018. Esta caja de herramientas SDR-PEP se desarrolló a través de la experiencia de la profilaxis lepra post-eliminación (LPEP). Se ha diseñado para facilitar y estandarizar la implementación del seguimiento de contactos y la administración SDR-PEP en regiones y países que iniciaron la intervención.

Resultados: Se desarrollaron cuatro instrumentos, incorporando la evidencia existente actual para SDR-PEP y los métodos y enseñanzas del proyecto LPEP en ocho países. (1) El conjunto de diapositivas PowerPoint política/apoyo que ayudarán a los programadores sobre la evidencia, practicabilidad y recursos necesarios para SDR-PEP, (2) La colección de diapositivas PowerPoint sobre formación e implementación en el campo para formar al personal implicado en el seguimiento de contactos y PEP con SDR, (3) manual genérico de campo SDR-PEP que puede ser usado para formar un protocolo específico de campo para el seguimiento de contactos y SDR-PEP como referencia para el personal directamente implicado. Finalmente, (4) el manual director SDR-PEP, que resume los distintos componentes de la caja de herramientas y contiene las instrucciones para su uso.

Conclusión: En respuesta al interés manifestado por varios países de implementar el seguimiento de contactos de lepra con PEP con SDR, con las recomendaciones OMS sobre SDR-PEP, esta caja de herramientas basada en la evidencia concreta pero flexible, ha sido diseñada para servir a los directores de programas nacionales de lepra con un medio práctico para trasladar los planteamientos a la práctica. Está disponible gratuitamente en la página de Infolep y actualizada constantemente: <https://www.leprosy-information.org/keytopic/leprosy-post-exposure-prophylaxis-lpep-programme>

PALABRAS CLAVE: Lepra, profilaxis, rifampicina, dosis única, LPEP, juego de herramientas

SUMMARY

Objective: Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (SDRPEP)

has proven effective and feasible, and is recommended by WHO since 2018. This SDR-PEP toolkit was developed through the experience of the leprosy post-exposure prophylaxis (LPEP) programme. It has been designed to facilitate and standardise the implementation of contact tracing and SDR-PEP administration in regions and countries that start the intervention.

Results: Four tools were developed, incorporating the current evidence for SDRPEP and the methods and learnings from the LPEP project in eight countries. (1) the SDR-PEP policy/advocacy PowerPoint slide deck which will help to inform policy makers about the evidence, practicalities and resources needed for SDR-PEP, (2) the SDR-PEP field implementation training PowerPoint slide deck to be used to train front line staff to implement contact tracing and PEP with SDR, (3) the SDR-PEP generic field guide which can be used as a basis to create a location specific field protocol for contact tracing and SDR-PEP serving as a reference for frontline field staff. Finally, (4) the SDR-PEP toolkit guide, summarising the different components of the toolkit and providing instructions on its optimal use.

Conclusion: In response to interest expressed by countries to implement contact tracing and leprosy PEP with SDR in the light of the WHO recommendation of SDRPEP, this evidence-based, concrete yet flexible toolkit has been designed to serve national leprosy programme managers and support them with the practical means to translate policy into practice. The toolkit is freely accessible on the Infolep homepages and updated as required:

<https://www.leprosy-information.org/keytopic/leprosy-postexposure-prophylaxis-lpep-programme>

KEYWORDS: Leprosy, prophylaxis, rifampicin, single-dose, LPEP, toolkit

INTRODUCCIÓN

Los convivientes y contactos cercanos de nuevos pacientes de lepra presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad comparado con la población general.¹ Este riesgo puede reducirse sustancialmente mediante la administración de una sola dosis de rifampicina (SDR,

en inglés) a los contactos que cumplan los criterios de admisión.² La eficacia de la profilaxis post-exposición (PEP, en inglés) se ha demostrado en varios estudios³, destacando el ensayo COLEP en Bangladesh.^{4,5} El Programa Post-Exposición Lepra (LPEP, en inglés) ha determinado la viabilidad, aceptación e impacto de la intervención en condiciones rutinarias, en distintos sistemas de salud, contextos socio-culturales y condiciones epidemiológicas en 8 países de África, Asia y América Latina.^{6,7} Hay que destacar, que el programa LPEP se implementó en base a un planteamiento flexible acoplado a las condiciones locales para maximizar su aceptación e impacto. Principios fundamentales son su integración en el sistema sanitario general y el programa rutinario de control de la lepra para evitar la creación en paralelo de otras estructuras proyecto-específicas y al mismo tiempo facilitar su sostenibilidad.

Basado en la evidencia actual, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda “la administración de una dosis única de rifampicina como tratamiento preventivo para adultos y niños (>2 años) contactos de pacientes de lepra, después de excluir lepra y tuberculosis (TB) manifiesta y en ausencia de otras posibles contraindicaciones. La intervención se implementará mediante programas que aseguren: (i) un control adecuado de los contactos y (ii) consentimiento del caso índice de revelar su enfermedad”.⁸ Desafortunadamente, el Manual Operativo de la Estrategia Global de la Lepra 2016-2020 no contiene consejos sobre la logística de la prevención de la lepra a través del PEP con SDR.⁹ Sin embargo, el capítulo 3.2 explica “La detección precoz mediante la búsqueda activa de casos y el control de los contactos” orienta sobre las actividades de búsqueda y cribaje, que es el componente que consume más tiempo y recursos del PEP con intervenciones SDR. El mismo capítulo también aconseja sobre las intervenciones para incrementar la detección de pacientes de lepra, según el entorno epidemiológico.

Varios programas nacionales de lepra que participan en el programa LPEP se han acogido al PEP con SDR y están actualmente integrando o ya lo han hecho la actividad en sus programas nacionales de control de la lepra y estrategias de eliminación. Por las recomendaciones de la OMS y las evidencias obtenidas sobre el campo, es de esperar que en los próximos años otros países seguirán su ejemplo. La Alianza Global para Cero Lepra (GPLZ, <http://zeroleprosy.org/>) también se interesa por este planteamiento y, tanto la Agenda para la Investigación como la de Excelencia Operativa han organizado grupos de trabajo sobre distintos aspectos de la intervención. Del mismo modo, ILEP (<http://www.ilepfederation.org/>) está comprometida en continuar apoyando la lepra PEP con SDR.

Basándose en todo lo anterior, el comité Directivo de LPEP preparó una serie de herramientas y material orientativo para la introducción, implementación y documentación de PEP lepra con SDR. Los materiales son genéricos pero prácticos y forman una caja de herramientas de donde se puede seleccionar la documentación más relevante para cada usuario. La caja de herramientas está enfocada, sobre todo, en las necesidades de los directores de los programas nacionales. A continuación, se resume el proceso utilizado para desarrollar y validar la caja de herramientas, se describen sus componentes individuales y se proporciona un enlace al banco de datos permanente donde se almacenan los archivos de la caja de herramientas que son gratuitos, accesibles y pueden descargarse.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrollaron los siguientes documentos y se incluyeron en la caja de herramientas:

1. Juego de diapositivas PowerPoint sobre política/apoyo SDR-PEP.
2. Juego de diapositivas PowerPoint sobre formación en implementación en el campo SDR-PEP.
3. Manual genérico de campo SDR-PEP.
4. Manual director SDR-PEP.

Estos manuales se desarrollaron en base a los documentos validados durante la implementación del programa LPEP. Las principales fuentes fueron el manual de campo de LPEP que se desarrolló a partir del protocolo LPEP genérico,⁶ y las presentaciones utilizadas en los lanzamientos de distintos eventos y para la formación del personal de campo. Se revisaron todos los documentos en base a la experiencia práctica obtenida en los 3 años de su implementación en 8 países.⁷ El principio director, en el desarrollo de los componentes de la caja de herramientas es que se deben estar basados en la evidencia, concretos, pero al mismo tiempo flexibles para poder cubrir un campo amplio de escenarios, y precisos, pero también genéricos, para facilitar su adaptación a diferentes necesidades y contextos. Como resultado, los documentos sólo recomiendan prácticas estándar actuales y siguen un planteamiento lógico y una secuencia temporal de eventos.

Se emplea un código de colores para guiar al usuario durante la adaptación de las herramientas. El texto estándar está en negro mientras que los códigos en color se utilizan en el manual para representar secciones que varían según las distintas configuraciones (ver Tabla 1).

El documento utiliza términos genéricos intencionadamente para ofrecer la posibilidad de su adaptación a condiciones locales (por ejemplo, "distrito" puede ser sinónimo de "provincia" o "condado" en algunos escenarios). Del mismo modo, las denominaciones de las funciones del personal sanitario varían entre países (por ejemplo, personal sanitario comunitario, voluntario sanitario en aldeas, personal paramédico) y también la designación de tareas entre distintas funciones (por ejemplo, lo que podría ser responsabilidad de un enfermero en un país puede ser de un trabajador comunitario en otro tipo de sistema).

Los documentos de la caja de herramientas están formateados, pero no están protegidos para facilitar su adaptación a las condiciones específicas nacionales y su integración en el diseño que considere propio el usuario. Se pueden insertar fotografías y gráficos en toda la documentación para ilustrar puntos de relevancia relacionados con actividades regionales. Los componentes de la caja pueden ser utilizados en su totalidad, independientemente o solo fragmentos seleccionados.

Tabla 1. Código de colores de los fragmentos de texto

Color del texto	Adaptaciones a realizar
Verde	Representa un número definido de opciones entre las que se debe seleccionar la más relevante de acuerdo al área diana
Azul	Indica que un término o número que deba insertarse sólo puede decidirse en referencia al área diana
Morado	Identifica las entradas opcionales que son aplicables solamente en ciertas situaciones o propósitos operacionales y, si no, pueden ser eliminadas

Los manuales de la caja de herramientas fueron revisados por expertos con una sólida experiencia en la implementación actual del programa LPEP. Los borradores fueron compartidos y validados por parte de los colaboradores del programa LPEP, incluyendo representantes ILEP, miembros del grupo de trabajo GPZL y directores de programas nacionales sin implicaciones previas en la implementación de programas LPEP. Las consultas fueron facilitadas por la Fundación Novartis y el GPZL. Toda la retroalimentación se incluyó en los borradores antes de la finalización de los documentos.

RESULTADOS

El juego de diapositivas Powerpoint política/apoyo SDR-PEP contiene información estándar dirigida al personal del ministerio, responsables políticos y donantes. La presentación cubre las tendencias históricas y actuales en la epidemiología de la lepra (globalmente y en países /áreas concretas), destacando el valor de un nuevo planteamiento para intentar reducir los índices de detección de nuevos casos adultos y niños. También describe la práctica habitual y las herramientas utilizadas en el diagnóstico y tratamiento de la lepra a nivel sanitario. Se introduce el control de los contactos y la quimioprofilaxis como dos herramientas potenciales para incrementar la detección precoz y reducir el riesgo de que contactos desarrollen lepra clínica, lo que posiblemente contribuya a la reducción de la transmisión. Se presenta el planteamiento básico de la SDR-PEP, así como los resultados generales del programa LPEP⁷ y los datos mínimos esenciales necesarios.¹⁰ Se incluyen asuntos como el suministro de rifampicina y datos disponibles sobre el coste y coste-efectividad de SDR-PEP. El destaca⁸ el respaldo de la OMS para la implementación de SDR-PEP para el control de la lepra y se describen estudios actuales que proporcionarán evidencias complementarias en el grupo de la quimioprofilaxis.

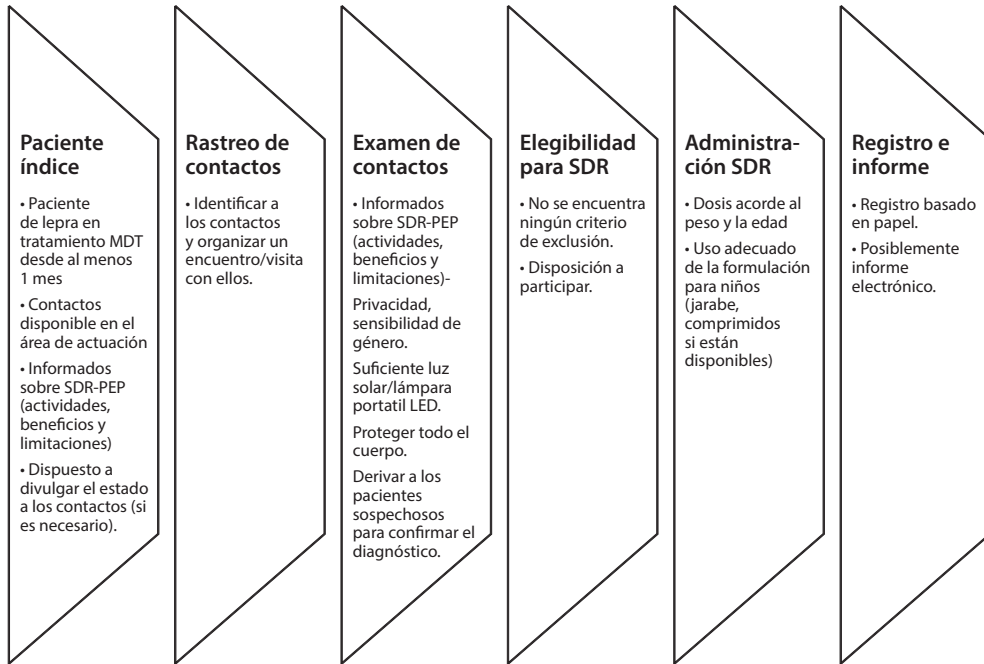


Figura 1. Flujo de actividad de SDR-PEP

IMPLEMENTACIÓN EN EL CAMPO DE LA GUÍA DE APRENDIZAJE

La guía de implementación proporciona un juego de dispositivas PowerPoint genéricas que se pueden adaptar y personalizar fácilmente como un modelo de aprendizaje para el personal sanitario implicado en el trabajo de las actividades de campo PEP en lepra. Incluye los siguientes componentes clave: primero, la selección de criterios para facilitar la identificación de las áreas de intervención. Después un flujo de actividad de SDR-PEP describe las distintas tareas (Figura 1), desde la identificación del paciente índice y las consideraciones para su inclusión/exclusión, el seguimiento continuado de contactos y criterios de inclusión/exclusión, la administración SDR e información/control de los efectos secundarios, y el reporte y registro de un impreso de datos mínimos esenciales sobre los pacientes índice y contactos.¹⁰ Además, se describen y sugieren vías logísticas para rifampicina. Finalmente, se resumen una exposición de un equipo estándar y los temas clave para cada miembro del equipo.

GUÍA DE CAMPO

La guía de campo SDR-PEP aporta ayuda en la planificación e implementación de la SDR-PEP al facilitar un protocolo modelo para SDR-PEP. También sirve de referencia para el personal de campo en primera línea. La guía contiene información muy concisa sobre el seguimiento de contactos y SDR-PEP y detalla todos los parámetros estandarizados, como la logística y los recursos, que hay que tener en cuenta al implementar el procedimiento. Resume los papeles y responsabilidades del personal clave y describe los pasos fundamentales para registrar al

paciente índice, el seguimiento de contactos y el cribaje para detectar signos de lepra, las decisiones sobre derivación en base a sospecha de lepra y TB, el cribaje para inclusión en SDR y la administración de SDR. También se presenta el reporte y registro de datos.

MANUAL DE HERRAMIENTAS

El *manual de herramientas* SDR-PEP informa sobre el uso y la aplicación de las herramientas propuestas en la guía. Contiene un resumen más extenso sobre la evidencia actual de la profilaxis post-exposición de la lepra (por ejemplo, eficacia, seguridad y viabilidad), que resumen el desarrollo y proceso de validación al que se sometieron las herramientas, y al mismo tiempo las presenta. Concluye con directrices sobre la adaptación de los documentos genéricos para concretar los escenarios sobre el terreno donde se plantea introducir SDR-PEP.

Los documentos están disponibles en la web: <https://www.leprosy-information.org/keytopic/leprosy-post-exposure-prophylaxis-lpep-programme>.

Para más directrices véase: <https://zeroleprosy.org/>. Los documentos se pueden descargar, modificar y utilizar libremente siempre que los usuarios reconozcan la fuente de los documentos. Se avisa a los usuarios que confirmen cualquier modificación con expertos reconocidos en el campo para asegurar que sea lo más adecuado para su contexto local.

DISCUSIÓN

En respuesta a las recomendaciones de la OMS sobre SDR-PEP, esta guía pretende dotar a los directores de programas nacionales de lepra de los medios útiles para trasladar los principios del programa a la práctica. La experiencia disponible sugiere que mientras el seguimiento de contactos y su cribaje representan la mayor parte del trabajo, la administración SDR es la parte más controvertida de la intervención y requiere de un aprendizaje y comunicación cuidadoso y coordinado. También es importante la supervisión y control continuo de la calidad y su retroalimentación puede proporcionar nuevas indicaciones, así como una posible actualización de sus actuales directrices.

La introducción e implementación de la SDR-PEP en la rutina de los programas nacionales de lepra identificará posibles necesidades adicionales de nuevas herramientas y directrices. Juntas formarán la base para actualizar los componentes de la guía a medida que emerjan nuevas experiencias y puntos de vista. Además, hay varios estudios en marcha y otros que se van a iniciar pronto que exploran distintos aspectos relacionados con la quimio-profilaxis para la prevención de la lepra y la interrupción de la transmisión de *M. leprae*. Su meta es mejorar la efectividad e impacto de la intervención y así proporcionar evidencias importantes que habrá que integrar en la guía SDR-PEP para que siga siendo relevante. De entre estos estudios, señalamos los siguientes: ensayo PEOPLE (2018-2022) implementado en las Comores y Madagascar, que pretende definir la población diana óptima para PEP lepra, incluyendo una dosis única de rifampicina (SDR; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03662022>). El PEP4LEP (2018-2022) en Etiopía, Mozambique y Tanzania evalúa distintos planteamientos para el seguimiento de contactos como campañas comunitarios para evaluar la piel o cribaje en centros

sanitarios (<https://nlrinternational.org/what-we-do/projects/pep4lep/>). También se explora el valor de la SkinApp (<https://leprosyrelief.org/skinapp>) para facilitar la detección precoz y el diagnóstico. Además, varios ensayos evalúan la combinación de SDR-PEP con BCG (Maltalep en Bangladesh; 2013-2019¹¹), y pautas multidosis como tratamiento preventivo (PEP++ en Brasil, India e Indonesia; 2017-2023) para contactos seropositivos, mientras que los demás reciben SDR-estándar (<https://nlrinternational.org/news/pep-an-enhanced-regimen-for-leprosy/>). También se planifican o ya se han iniciado ensayos inmunoterapéuticos e inmunoprolifáticos tipo vacunas (LepVax, MIP) en Brasil e India.^{12,13}

Las correcciones, modificaciones sugeridas y adicionales deben comunicarse al autor correspondiente. Las versiones actualizadas deben ser expuestas en la web. Cada revisión será identificada por números consecutivos de versiones.

APROBACIÓN DEL COMITÉ EVALUADOR

No aplicable ya que no fue necesaria la aprobación para la elaboración del juego de herramientas.

FINANCIACIÓN

El programa LPEP está financiado por la Fundación Novartis, NLR, ALM, GLRA, FAIRMED y los programas nacionales de lepra de los respectivos países.

CONFLICTO DE INTERESES

La Fundación Novartis y los socios de ILEP aportaron las entradas técnicas en la fase de diseño del programa LPEP y garantizan la coordinación total del programa. No todos los autores son empleados de la Fundación Novartis, que trabajan como consultores asalariados para el programa aquí descrito, y que actúan como coordinadores del programa nacional o sirven en el Comité de Dirección del programa.

El patrocinador no tiene un papel en la interpretación de los hallazgos o en la decisión de publicar este manuscrito.

CONTRIBUCIONES

Todos los coautores son miembros del grupo de estudio LPEP. TBJ se encargó del borrador del manuscrito. Todos los coautores recibieron el borrador y aportaron comentarios. PST terminó el manuscrito y es quien lo avala.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

No aplicable ya que no fue necesario el consentimiento del paciente para la elaboración de este juego de herramientas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos los esfuerzos de todos los empleados, tanto antiguos como actuales, que contribuyeron a abordar, planificar e implementar el trabajo de campo, realizando los análisis iniciales o contribuyendo de otro modo en el programa LPEP.

REFERENCIAS

1. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP et al. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis*, 2006; 193(3): 346–353.
2. Ferreira SMB, Yonekura T, Ignotti E et al. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: A systematic review of quantitative and qualitative evidence. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 2017; 15(10): 2555–2584.
3. Smith CM, Smith WC. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2000; 41(2): 137–142.
4. Moet FJ, Oskam L, Faber R et al. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: Design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lepr Rev*, 2004; 75(4): 376–388.
5. Moet FJ, Pahan D, Oskam L et al. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: Cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2008; 336(7647): 761–764.
6. Barth-Jaeggi T, Steinmann P, Mieras L et al. Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) programme: Study protocol for evaluating the feasibility and impact on case detection rates of contact tracing and single dose rifampicin. *BMJ Open*, 2016; 6(11): e013633.
7. Steinmann P, Cavaliero A, Aerts A et al. The Leprosy Post-Exposure Prophylaxis (LPEP) programme: Update and interim analysis. *Leprosy Rev*, 2018; 89: 102–116.
8. WHO, 2018. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, New Delhi.
9. WHO, 2016. Global leprosy strategy 2016–2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Operational Manual. World Health Organization, Geneva.
10. Richardus JH, Kasang C, Mieras L et al. Minimal essential data to document contact tracing and single dose rifampicin (SDR) for leprosy control in routine settings: A practical guide. *Leprosy Rev*, 2018; 89: 2–12.
11. Richardus RA, Alam K, Pahan D et al. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: A cluster randomized controlled trial (MALTALEP study). *BMC Infect Dis*, 2013; 13: 456.
12. Duthie MS, Pena MT, Ebenezer GJ et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides

effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. leprae* infection. NPJ Vaccines, 2018; 3: 12.

13. Steinmann P, Reed SG, Mirza F et al. Innovative tools and approaches to end the transmission of *Mycobacterium leprae*. Lancet Infect Dis, 2017; 17(9): e298–e305.