
Recomandări

de

vaccinare

în

PEDIATRIE

Consiliul Științific

Lista autorilor

Coordonator proiect

Prof. Univ. Dr. Marin BURLEA

Prorector al Universității de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași
Președintele Societății Române de Pediatrie

Prof. Univ. Dr. Ioana ANCA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Clinica Pediatrie I, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu”

Prof. Univ. Dr. Doina AZOICĂI

Decan al Facultății de Medicină UMF „Gr. T. Popa”, Iași

Conf. Univ. Dr. Monica LUMINOS

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Prof. Univ. Dr. Evelina MORARU

Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

Prof. Univ. Dr. Dumitru ORĂȘEANU

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Clinica Pediatrie III, Spitalul Clinic de Copii „Grigore Alexandrescu”, București

Șef Lucr. Dr. Daniela PIȚIGOI

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
(*Capitolele „Tuberculoza” și „Rujeola”*)

Prof. Univ. Dr. Doina Anca PLEȘCA

Decan Facultatea de Medicină,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Recomandări

de

vaccinare

în

PEDIATRIE



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

www.amaltea.ro

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
BURLEA, MARIN
Recomandări de vaccinare în pediatrie / Marin Burlea (coord.) –
București : Amaltea, 2012

ISBN 978-973-162-102-9

RECOMANDĂRI DE VACCINARE ÎN PEDIATRIE

MARIN BURLEA

(Coord.)

ISBN 978-973-162-102-9

© EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

Editori

Dr. M.C. Popescu-Drânda

Dr. Cristian Cârstoiu

Director executiv: George Stanca

Redactor: Dorina Oprea

Prepress: AMALTEA TehnoPlus

Tehnoredactare: Gabriela Căpitănescu

Coperta: Petronella Andrei

Distribuție: Mihaela Stanca, Alexandru Radu

OP 13 – CP 145 București

internet: www.amaltea.ro

e-mail: office@amaltea.ro

Tipar: EMPIRE Print – București

tel.: 0742 155 509

e-mail: office@empireprint.ro

Introducere 7

Vaccinarea în principalele boli infecțioase pediatrice

1. Tuberculoza	10
2. Difteria.....	18
3. Tetanosul.....	24
4. Tusea convulsivă.....	30
5. Poliomielita	36
6. Infecția cu <i>Haemophilus influenzae</i>	41
7. Hepatita virală B	46
8. Vaccinurile combinate	54
9. Infecția cu rotavirus.....	58
10. Infecția cu <i>Streptococcus Pneumoniae</i>	64
11. Rujeola	70
12. Parotidita epidemică	77
13. Rubeola	82
14. Varicela.....	86
15. Infecția cu meningococ	93
16. Hepatita virală A.....	97
17. Gripa.....	102
18. Infecția cu Papilloma Virus Uman (HPV)	108

Dragă Doamnă / Domnule Doctor,

Unul dintre cele mai importante roluri ale unui medic este să protejeze persoanele dragi atât din familie, cât și din societate.

Copiii, în special în primii ani de viață, sunt în mod particular cei care au mare nevoie de protecție. Una dintre intervențiile cele mai utile pentru sănătatea copiilor noștri și profilaxia bolilor infecțioase specifice copilăriei este vaccinarea. Vaccinarea a demonstrat, în întreaga lume, că reduce atât mortalitatea, cât și morbiditatea. România a aplicat această măsură importantă de profilaxie de decade, în linie cu recomandările internaționale și experiența statelor învecinate. Cu toate acestea, România continuă să aibă cea mai mare rată a mortalității infantile din Uniunea Europeană.

Pentru a veni în sprijinul medicilor, în practica curentă și în dialogul cu părinții despre acest subiect important, pe care unii părinți îl consideră neclar, datorită unor surse variate de informare, nu întotdeauna exacte, Societatea Română de Pediatrie a dorit să dezvolte un ghid practic despre imunoprofilaxia bolilor infecțioase pediatrice.

Grupul de lucru a selectat, din cele 27 de boli prevenibile prin vaccinare, un număr de 16 boli infecțioase pediatrice, pentru care se poate asigura profilaxia în România, atât în cadrul programului de imunizare de rutină, cât și ca serviciu suplimentar, pentru protecția împotriva altor boli cu impact semnificativ în România.

Toate recomandările noastre sunt în concordanță cu recomandările internaționale.

Veți putea găsi câte un capitol dedicat fiecărei boli, cu informații despre semne clinice, diagnostic, situație epidemiologică, povara bolii, imunoprofilaxie prin vaccinare și profilul de siguranță al vaccinurilor, precum și recomandări pentru vaccinare. Informații în rezumat pot fi găsite la fiecare capitol.

Sperăm că veți considera util acest material și că vă va ajuta în practica dumneavoastră curentă.

Societatea Română de Pediatrie

Vaccinarea este una dintre intervențiile cele mai de succes la nivel mondial în domeniul sănătății publice. De la înființarea Programului Extins de Imunizare (EPI), în 1974, milioane de decese și dizabilități produse de cele 6 boli: difteria, rujeola, tusea convulsivă, poliomielita, tetanosul și tuberculoza, au fost prevenite. (WHO.Vaccine Introduction Guidelines, *WHO/IVB/05.18*, nov 2005, www.who.int/vaccines-documents/)

În prezent există peste 27 de boli care pot fi prevenite prin vaccinare, boli care apar la sugari, copii, adolescenți sau adulți. Acest ghid oferă informații pentru medici și alți furnizori de servicii de sănătate, referitoare la aspectele multiple luate în considerare atunci când este abordată această măsură profilactică pentru sugari și copii. Atât medicii sau furnizorii de servicii, cât și pacienții se confruntă cu numeroase întrebări, referitoare la calendarul de vaccinare, recomandări privind precauții și contraindicații, numărul de vaccinuri care pot fi administrate concomitent, identificarea și interpretarea evenimentelor adverse. De asemenea, medicii se confruntă cu nevoia de educație a părinților și a pacienților, selectarea adecvată a diverselor informații, înțelegerea datelor menționate. Aceste recomandări sunt destinate medicilor care oferă servicii de vaccinare pacienților, oferind suportul pentru explicarea raportului beneficiu/risc, a schemelor recomandate de administrare, a normelor de păstrare a vaccinurilor, a necesității acoperirii vaccinale extinse pentru prevenirea și ținerea sub control a bolilor transmisibile.

În România au fost dezvoltate recomandări pentru administrarea vaccinurilor pentru majoritatea bolilor transmisibile specifice sugarului și copilului mic, cu multe decenii în urmă și actualizate permanent, pornind de la recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și de la experiența țărilor din Uniunea Europeană în domeniul imunizării, documentul fiind utilizat ca suport pentru completarea schemei naționale de imunizare recomandată (Programul Național de Imunizare).

Imunizarea este una dintre măsurile cu cele mai bune rezultate, fiind deosebit de eficientă în raport cu toate costurile aferente. Astfel, programele de vaccinare au contribuit esențial la eradicarea variolei, au redus frecvența globală a cazurilor de poliomielită cu 99% și au determinat reduceri dramatice în domeniul bolilor, handicapurilor și deceselor produse de difterie, tetanos, tuse convulsivă și rujeolă. (*VSIG_Viziunea și Strategia privind Imunizarea Globală_2006-2015*, disponibil pe www.who.int/vaccines-documents/www.unicef.org).

Unul dintre obiectivele de dezvoltare ale mileniului menționate în documentele OMS este reducerea mortalității infantile (Millennium Development Goal 4). Decesul la nivel mondial în fiecare an a aproximativ 3 milioane de copii sub 5 ani poate fi atribuit diareei și pneumoniei. Se estimează că aproximativ 40% dintre decese apar în prima lună de viață, astfel încât îmbunătățirea măsurilor de îngrijire a nou-născutului este esențială pentru progresul în domeniul sănătății. (*WHO Millennium Development Goals: progress towards the health-related Millennium Development Goals, Fact sheet N°290 May 2011*)

De imunizare beneficiază întreaga populație, nu doar prin îmbunătățirea sănătății și a duratei de viață, dar și prin impactul său social și economic la nivel global, național și comunitar. Unul dintre obiectivele majore ale strategiei OMS este menținerea acoperirii vaccinale atinse în 2010, aceasta însemnând cel puțin 90% la nivel național.

Siguranța imunizării este o altă problemă deosebit de importantă în cadrul programelor de imunizare. Fiind o măsură preventivă, imunizarea se bazează în totalitate pe acceptarea, înțelegerea și încrederea celor care utilizează acest serviciu.

Multe persoane nu sunt suficient informate cu privire la riscurile prezentate de bolile ce pot fi prevenite prin vaccinare și/sau cu privire la beneficiile imunizării, iar imunizarea devine din ce în ce mai puțin acceptată prin subevaluarea efectului la nivelul stării de sănătate individuale, dar mai ales comunitar. (*VSIG_Viziunea și Strategia privind Imunizarea Globala_2006-2015, disponibil pe www.who.int/vaccines-documents/ www.unicef.org*).

În anul 2000, imunizarea a prevenit aproximativ 1-2 milioane de decese în populația infantilă într-un singur an. Până în anul 2015, această cifră se va dubla, prevenind 4-5 milioane de decese pe an la vârsta copilăriei. Beneficiile susținerii și creșterii eforturilor pentru asigurarea imunizării ar putea preveni peste 38 de milioane de morți premature în perioada 2006-2015. (*VSIG_Viziunea și Strategia privind Imunizarea Globala_2006-2015, disponibil pe www.who.int/vaccines-documents/ www.unicef.org*).

În acest sens, accesul la informații documentate referitoare la bolile infecțioase pediatrice și la măsurile de profilaxie existente, precum vaccinarea, sunt foarte importante pentru specialiștii și furnizorii de servicii medicale, astfel încât să poată oferi populației o asistență medicală la cele mai înalte standarde de bună practică.

Acest document exprimă opinia unor autorități de la nivel mondial, completată de expertiza teoretică și practică a medicilor de diverse specialități din România, implicați în managementul bolilor infecțioase pediatrice.

Poziția generală a Organizației Mondiale a Sănătății referitoare la vaccinuri

Vaccinurile utilizate pe scară extinsă în domeniul sănătății publice trebuie să îndeplinească standardele OMS:

- să fie sigure și să aibă un impact semnificativ împotriva bolii în toate grupele de populație pentru care sunt recomandate;
- vaccinurile destinate sugarilor sau copiilor mici să fie ușor de adaptat la programele naționale și la calendarul de imunizare din copilărie;
- să nu interfereze cu răspunsul imun la alte vaccinuri administrate simultan;
- să fie formulate conform standardelor tehnice (condițiile de refrigerare și de depozitare stabilite etc.);
- să fie accesibile din punct de vedere financiar, pentru diferite zone ale globului.

**VACCINAREA
ÎN PRINCIPALELE
BOLI INFECȚIOASE
PEDIATRICE**

Definiție

Tuberculoza constituie și astăzi una dintre problemele prioritare de sănătate publică, fiind cea mai frecventă cauză infecțioasă de deces la nivel mondial, după infecția HIV. În prezent se estimează că infecția este răspândită la o treime din populația de pe glob.⁽¹⁾ Creșterea incidenței și, implicit, a numărului de surse de agent patogen duce inevitabil la o creștere a riscului de infecție dobândită în copilărie. Se estimează un risc anual de infecție de aproximativ 0,5-2% la copiii proveniți din țări cu prevalență înaltă a tuberculozei. Mai mult, decesele prin tuberculoză la vârsta copilăriei sunt de obicei cauzate de meningita tuberculoasă și de boala diseminată.⁽²⁾

România se află printre țările cu nivel ridicat de îmbolnăvire prin infecția cu *M. tuberculosis*, care este responsabilă pentru 80-90% dintre cazurile de boală.

Agentul etiologic

Mycobacterium tuberculosis este inclus taxonomic în genul *Mycobacterium*, din familia *Mycobacteriaceae*, ordinul *Actinomycetales*. Speciile acestui gen, denumite curent micobacterii, sunt în număr de peste 55 și, în funcție de patogenitate, pot fi saprofite (cele mai numeroase) sau strict patogene pentru om (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* și *M. leprae*).

Caracteristici comune: sunt bacili subțiri, drepți sau încurbați; nu formează endospori, spori sau capsulă; au acid-alcoolo-rezistență; sunt slab gram-pozitivi și se multiplică intracelular, lent, având un timp de generație de 18-24 ore.⁽³⁾ O altă particularitate este rezistența la frig, întuneric, uscăciune și sensibilitatea la căldură, lumină și radiații UV.

Mecanismele etiopatogenice

Micobacteriile ajunse pe cale aerogeană la nivelul alveolelor se multiplică și o parte vor fi distruse de către macrofage. Reacția organismului gazdă se modifică, prin apariția răspunsului imun, cu cele două componente, celulară și umorală. După fagocitoză, micobacteriile continuă să se multiplice lent, citokinele eliberate în focarul infecțios inițial vor atrage limfocitele T, mediatorii imunității celulare. Cel mai important este răspunsul imun de tip celular, prin protecția conferită de celulele Th1 CD4+, eliberatoare de IFN γ . Prezența acestora inițiază un proces de amplificare în cascadă a celulelor inflamatorii (macrofage, limfocite) în zonele de existență a micobacteriilor sau antigenelor lor specifice.⁽⁴⁾

Acest proces durează 6-8 săptămâni.

Pentru persoanele cu imunitate celulară normală, următoarea etapă constă în formarea granuloamelor în jurul *M. tuberculosis*: acestea sunt alcătuite dintr-o acumulare de limfocite T activate și din macrofage ce limitează înmulțirea și diseminarea micobacteriilor. În centrul granulomului se formează o zonă de

necroză. În următoarele 2-3 săptămâni necroza suferă un proces de cazeificare, cu modificarea condițiilor locale (nivel scăzut de oxigen, pH scăzut, produși nutritivi în cantitate redusă), ceea ce determină o inhibiție și mai mare a creșterii bacilare, determinând starea de latență a infecției. În cazul unei imunități solide, leziunile suferă în continuare un proces de fibroză și de calcificare, bacilii rămânând izolați în interior în stare dormantă.⁽⁵⁾

La persoanele cu imunodepresie, leziunile evoluează spre o formă de TBC primară evolutivă: materialul necrotic nu mai este bine izolat la nivelul granulomului și poate drena într-o bronhie sau într-un vas sanguin din vecinătate, lăsând o cavitate aerică la locul inițial. Diseminarea bronhogenă poate determina infecții aerogene la contact. Diseminarea limfatică duce la cantonarea bacililor în ganglionii traheo-bronșici, unde este posibilă formarea unor noi leziuni granulomatoase cu prezența de cazeum în interior. Diseminarea hematogenă va determina o formă extrapulmonară de TBC.⁽⁶⁾

Contribuția răspunsului imun umoral nu este clar definită, dar se consideră că anticorpii participă și ei la limitarea infecției.

Factorii de risc pentru infecția cu *M. tuberculosis* pot fi:

- individuali: ce țin de vârstă (sugari, copii sau adolescenți ce trăiesc în contact direct cu adulți cu tuberculoză latentă sau activă), sex (mai frecventă la bărbați), comportament (abuzul de alcool, droguri), status nutrițional;
- extrinseci (condiții de viață și muncă): locuitori în zone cu o incidență crescută a tuberculozei, contactul apropiat cu persoane cunoscute cu tuberculoză activă, călătoriile în și din zone cu prevalență crescută a tuberculozei, colectivități cu risc crescut (școli, penitenciare, adăposturi, azile, spitale de psihiatrie), personal medical implicat în îngrijirea pacienților cu tuberculoză, comunități defavorizate.

Factori de risc pentru boală pot fi, de asemenea:

- intrinseci: sugari și copii cu vârstă sub 5 ani, fumatul, abuzul de alcool sau droguri, malnutriția, istoric de gastrectomie sau bypass jejunale, persoanele cu istoric medical (silicoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică, hepatită B sau C sub tratament specific, hemodializați, bolnavi cu leucemie, limfom, neoplazii, infecție cu *M. tuberculosis* în ultimii 2 ani, tuberculoză netratată sau tratată incorect în antecedente), imunosupresia (infecția HIV, tratament imunosupresiv – antagoniști de TNF- α , corticoizi sistemici în doze > 15mg /zi, tratament imunosupresiv consecutiv transplantului de organ);
- extrinseci: factori economico-sociali (venituri reduse, din zone cu deficit în personal medical, dar cu o incidență crescută a tuberculozei).⁽⁷⁾

Date epidemiologice

În anul 2010, **la nivel mondial**, s-au înregistrat 8,8 milioane cazuri noi de tuberculoză (TB), 1,1 milioane decese la persoanele HIV negative și 350.000 de decese la persoanele cu asociere TB-infecție HIV. În anul 2010, numărul de cazuri de TB multidrog-rezistentă a fost de 290.000, iar dintre aceste cazuri doar 16% se află sub tratament.⁽⁸⁾

În anul 2010, **în România**, TB a înregistrat o incidență de 74,8 cazuri la 100.000 de locuitori, confirmate prin cultură și o mortalitate de 7 decese/100.000.^(8,9) Cele mai multe decese raportate în 2009 s-au înregistrat la grupa de vârstă 45-54 ani (15,9 decese/100.000 locuitori).⁽¹⁰⁾

În anul 2011, **în România**, TB a înregistrat o incidență de 82,8 cazuri la 100.000 locuitori și o mortalitate de 7 decese/100.000. Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la grupa de vârstă 40-59 ani (100 cazuri/100.000 locuitori). La copii, TB a înregistrat o incidență de 23,8/100.000 locuitori.^(11,12,13)

Transmitere

Calea de transmitere este aerogenă, prin inhalarea particulelor infectante, provenite de la indivizii bolnavi de tuberculoză pulmonară.

Tablou clinic și evoluție

Evoluția clinică a TBC este diferită la fiecare pacient, în funcție de statusul imunologic al acestuia; din acest motiv, aspectele clinice includ: formele latente, boala primară, boala primară progresivă și formele extrapulmonare de TBC.

Formele de infecție latentă sunt clinic asimptomatice, iar persoana respectivă nu este contagioasă pentru cei din jur.⁽¹⁴⁾ Bacili viabili pot persista în materialul necrotic timp de ani sau toată viața și, când sistemul imun este deprimat, are loc reactivarea infecției.⁽⁴⁾

Boala primară este frecvent asimptomatică, diagnosticul fiind stabilit numai prin testarea la PPD. Cu toate că în majoritatea cazurilor boala primară este subclinică, într-un număr de cazuri sunt observate fie adenopatii traheobronșice, secundare extinderii locale pe cale limfatică, fie revărsate pleurale secundare infiltrării bacilare provenite din leziunea primară.⁽¹⁵⁾

Formele primare progresive. În jur de 5-10 % dintre persoanele expuse la *M. tuberculosis* dezvoltă forme active de infecție pulmonară. Simptomele cunoscute clasic drept impregnare bacilară constau în astenie, fatigabilitate, subfebrilitate, inapetență, scădere ponderală, frisoane și transpirații nocturne, tuse seacă. Uneori tusea devine productivă și se complică cu hemoptizie. Aspectul radiologic este de infiltrate TBC asociat uneori cu afectare pleurală.⁽¹⁶⁾

Formele extrapulmonare. Cu toate că majoritatea formelor sunt cu localizare pulmonară, aproximativ 20% dintre pacienții imunocompetenți dezvoltă forme extrapulmonare de boală, riscul de dobândire fiind mult mai mare în cazul imunodepresiei. Cele mai severe forme, cu o rată foarte crescută a mortalității chiar și în condițiile instituirii tratamentului specific, sunt cele cu localizare la nivelul SNC: tuberculoamele cu infecție secundară meningeală, alături de formele de miliară rezultate în urma diseminării hematogene cu afectare multiviscerală^(17,18)

Alte forme posibile sunt cele ganglionare (diseminare limfatică, mai frecvent la nivelul ganglionilor cervicali), osteo-articulare, pleurale sau genito-urinare.⁽¹⁹⁾

Diagnostic

Testul cutanat la tuberculină (intradermoreacția Mantoux, IDR la PPD)

- este metoda convențională folosită pentru depistarea infecției tuberculoase inclusă în Programul Național de Control al Tuberculozei;
- este indicat în: scop diagnostic, în cazul unei suspiciuni de infecție (copiii simptomatici suspecți de tuberculoză, la admiterea în colectivități ca metodă de investigație epidemiologică), pentru aprecierea eficacității vaccinării BCG;
- citirea rezultatului se face la 48-72 de ore de la testare, când durarea este maximă și dispăre reacția nespecifică;
- interpretarea intradermoreacției se corelează cu: contextul clinic, situația epidemiologică a zonei de origine și de reședință, prevalența regională a infecțiilor cu micobacterii non-TB, existența vaccinării BCG, a comorbidităților sau a tratamentelor imunosupresoare.

Reacția pozitivă:

- papula > 10 mm la 72 de ore de la injectare semnifică suspiciunea de infecție tuberculoasă (cu *M. tuberculosis* sau *M. bovis*) sau vaccinare BCG, dar nu boală;
- papula > 5 mm în cazul persoanelor cu expunere recentă la *M. tuberculosis* și aparținând unui grup cu risc crescut;
- papula > 15 mm este considerată pozitivă la toate persoanele indiferent de existența vaccinării; nu semnifică în mod absolut boală, dar sugerează o infecție cu *M. tuberculosis*.⁽²⁰⁾

Virajul tuberculinic constă în pozitivarea unei testări după un rezultat anterior negativ și poate semnifica o infecție recentă (dacă nu este în contextul vaccinării BCG):

- la nevaccinați se ia în considerare mărirea reacției cu cel puțin 10 mm față de un test anterior (< 10 mm) sau creșterea de la 0 la 5 mm sau peste această valoare;
- la vaccinați se consideră pozitivare dacă există o creștere cu 10 mm a reacției, indiferent de valoarea inițială.

Vaccinarea BCG produce de obicei o reacție mai mică de 10 mm care se păstrează pentru 3-4 ani, reacția mai intensă însemnând probabil infecția cu *M. tuberculosis*.

Reacția negativă reprezintă lipsa de răspuns și apare dacă:

- nu există infecție, există infecție foarte recentă, testul se face în contextul unei boli sau al unui tratament imunosupresiv, există diminuarea sau pierderea hipersensibilității în cadrul unei boli sau după un tratament.

La copiii din focarul de TB la care rezultatul testului intradermic efectuat cu 2 UI PPD este negativ, se poate repeta testul cu 10 UI PPD, imediat, la nivelul antebrațului opus sau la un interval de 6-8 săptămâni, tot cu 2 UI PPD.

Se pot folosi, de asemenea, și alte metode de diagnostic cum ar fi tehnicile de identificare a acizilor nucleici ai micobacteriilor – **PCR** (Polymerase Chain Reaction) și **Quantiferon-TB** (test ELISA prin care se măsoară interferonul gamma eliberat de limfocitele T activate după infecție).

Complicații

- forma respiratorie determină distrucție pulmonară și afectarea respirației;
- diseminare în alte organe.

Tratament

- tratamentul – conform strategiei OMS;
- factorii de risc pentru dezvoltarea chimiorezistenței sunt: tratamentul recomandat sau administrat incorect, eșecul terapeutic, transmiterea nosocomială, reședința sau călătoriile în zone cu prevalență crescută a TB MDR (multidrog rezistent), contactul prelungit cu pacienți cunoscuți cu TB MDR;⁽²¹⁾
- obiectivul principal al programelor de control al tuberculozei este întreruperea transmiterii agentului patogen și prevenirea diseminării în populația generală. Acest fapt presupune, pe lângă diagnosticul și tratamentul corect al cazurilor de tuberculoză, și existența unor măsuri de prevenire a îmbolnăvirilor.

Imunoprofilaxie

Vaccinul BCG are un efect protector documentat față de meningita tuberculoasă și boala diseminată la nou-născuți și copiii mici. Vaccinarea BCG conferă o protecție relativă, care nu împiedică infectarea cu *M. tuberculosis* și nici nu întrerupe lanțul epidemiologic al bolii.^(22,23) Prin urmare, nu previne infecția primară sau reactivarea infecției tuberculoase latente.

- Vaccinul BCG a fost produs la Institutul Pasteur, dintr-o tulpină de *M. bovis* izolată, de către Albert Calmette și Camille Guérin. Din anul 1921 se practică vaccinarea BCG la om. Patru tulpini au fost larg utilizate (peste 90% dintre vaccinări): Franch Paster-1173P2, Copenhaga-1331, Glaxo-1077 și Tokyo-172.⁽²⁴⁾

De-a lungul anilor, nu au lipsit nici controversele cu privire la calitățile vaccinului. În prezent, vaccinul BCG este controlat de institute de profil, prin colaborare internațională, urmărindu-se astfel menținerea corespunzătoare a calității și eficacității sale.

- În România, vaccinarea BCG a fost introdusă în anul 1925, de către Dr. I. Cantacuzino, utilizând tulpina originală de BCG.⁽²⁵⁾ Vaccinarea s-a realizat până în luna februarie 2010 cu tulpina IC-65, produsă de Institutul „I. Cantacuzino” și echivalentă tulpinii Copenhaga 1331.
- Este un vaccin viu atenuat, liofilizat, având aspectul unei pulberi albe, condiționate în fiole de 2 mg masă bacteriană. Dizolvarea vaccinului se face cu 2 ml mediu lichid Sauton, în soluție protectoare de glutamat de sodiu 1,5%. Suspensia obținută, clar opalescentă, se utilizează în maximum 30 de minute de la preparare, de către personal medical special instruit. Pentru menținerea viabilității germinilor în preparat este obligatorie păstrarea vaccinului la întuneric și la temperatura de 4°C.⁽²⁵⁾

Tehnica de administrare

- injectarea strict intradermică a 0,1 ml suspensie vaccinală în 1/3 superioară a brațului, regiunea deltoidiană, în condiții de asepsie, dar fără să se utilizeze alcool pentru decontaminarea tegumentului la locul de administrare;
- la locul injectării apare o papulă cu diametrul de 5-6 mm, cu aspect de „coajă de portocală”. Corectitudinea vaccinării constă în asocierea unor reacții locale minore în următoarele 1-3 săptămâni de la injectare (eritem, mic nodul roșu-violaceu, ușoară ulcerăție);
- în intervalul de 2-3 luni apare o cicatrice inițial violacee, apoi alb-sidefie, permanentă, cu diametrul de 3-6 mm;
- controlul formării cicatricei postvaccinale se face după vârsta de 6 luni a sugarului. Cicatricea mai mică de 3 mm sau absența ei necesită refacerea vaccinării până la vârsta de 1 an.^(26,27)

Vaccinul poate fi administrat simultan cu alte vaccinuri incluse în schemele de imunizare.

Eficacitatea vaccinării și durata protecției

- odată administrat, vaccinul determină instalarea alergiei tuberculinice postvaccinale, la aproximativ 6-8 săptămâni de la injectare. Nu s-a putut găsi nicio corelație între dimensiunea reacției postvaccinale și protecția vaccinală.^(22,26)
- pentru aprecierea eficacității vaccinării sunt luate drept criterii: diametrul cicatricei postvaccinale > 3 mm, reacția pozitivă la PPD și gradul de acoperire vaccinală cât mai aproape de 100%.⁽²⁶⁾

- rezultatele studiilor cu privire la capacitatea protectivă a vaccinului BCG variază în limite largi. Cele mai înalte procente ale protecției (de 60-80%) s-au atins în America de Nord și în nordul Europei. În regiunile tropicale, protecția a fost extrem de redusă, mergând până la absența ei.^(23,27)
- gradul variabil al protecției a fost explicat prin factori geografici (latitudine), aceștia intervenind probabil în susceptibilitatea gazdelor, patogenitatea microorganismelor, respectiv interacțiunea agent patogen-gazdă. Astfel, au fost invocate diferențe în ceea ce privește: imunogenitatea și structura genetică a tulpinilor vaccinale, statusul nutrițional și genetic al populațiilor studiate, dozajul și păstrarea vaccinului, gradul de expunere la micobacteriile atipice din mediu.^(26,27,28)
- se pare că, dintre acestea, cea mai plauzibilă explicație ar fi prezența micobacteriilor în mediu (în special în zonele tropicale), la a căror expunere se induce un răspuns protector la tuberculoză, comparabil cu cel determinat de vaccinul BCG.^(24,29) Ca atare, administrarea vaccinului la această categorie populațională nu va aduce un „surplus” protectiv.

Vaccinul previne primoinfecția, dar nu previne reactivarea infecției latente și nici nu are un impact asupra reducerii riscului de tuberculoză la adult.^(2,26)

- cu toate acestea nu trebuie însă să subapreciem calitățile pe care le deține acest vaccin. Sunt de menționat studii care demonstrează o protecție de 64% împotriva meningitei tuberculoase, 78% împotriva bolii tuberculoase diseminate și 71% împotriva deceselor prin tuberculoză^(23,24)
- durata protecției conferită de vaccin este incomplet cunoscută, dar se consideră că există un declin gradual al acesteia în interval de 10-20 de ani de la administrare.⁽²⁾

Contraindicații și precauții pentru vaccinare (pot fi temporare sau definitive)

- situațiile care impun temporizarea vaccinării sunt: starea febrilă, leziunile tegumentare eruptive, imunodeficiențele congenitale sau dobândite (limfoame, leucemii, alte boli maligne), tratamentele imunosupresoare, infecția HIV simptomatică, sarcina;
- contraindicațiile absolute sunt legate de reacția pozitivă la tuberculină și de antecedentele bacilare confirmate.

Reacții adverse posibile

- frecvența reacțiilor adverse este de luat în considerare atunci când se evaluează risc-beneficiul vaccinării.
- reacțiile adverse sunt rare (cu o variabilitate a raportărilor în lume de 0,1-19%), marea lor majoritate fiind autolimitative.⁽³⁰⁾ Dintre acestea se pot enumera: abcesele la locul injectării și limfadenitele.
- complicațiile importante postvaccinale sunt extrem de rare, dar pot fi severe la copiii imunocompromiși. Infecția diseminată, datorată vaccinării BCG, a fost

raportată cu o rată de până la 1 caz la 1 milion de vaccinați, exclusiv în contextul unei imunități sever compromise.

- s-au incriminat ca factori ai apariției reacțiilor secundare postvaccinale: doza injectată, tulpina utilizată, vârsta subiecților și tehnica administrării.^(30,31)

Recomandări de vaccinare

Strategia de vaccinare diferă foarte mult de la o țară la alta, fiind influențată în special de situația epidemiologică a tuberculozei (prevalența tuberculozei și a tuberculozei MDR, prevalența infecției HIV), de migrația și libera circulație a populației.

- vaccinarea BCG a tuturor nou-născuților rămâne o recomandare în toate țările cu rată înaltă a tuberculozei (>20 cazuri/100.000 locuitori).^(2,32)
- în țările cu prevalență scăzută a bolii, vaccinarea a cunoscut o discontinuitate, fiind recomandată la copiii încadrați în grupe de risc (cei născuți sau cu originea în țări cu incidență înaltă a tuberculozei; contacti ai unor membri din familie cu istoric de TB activă; cei care urmează să călătorească în țări cu incidență înaltă a bolii; născuți din mame infectate HIV sau copii HIV pozitivi asimptomatici, cu risc crescut de îmbolnăvire prin tuberculoză).
- adițional, revaccinarea a fost abandonată progresiv în multe țări, nefiind confirmată utilitatea acesteia. Sunt de reținut diferențele în programele naționale de imunizare cu privire la: vârsta vaccinării, necesitatea testării la tuberculină și administrarea dozelor de rapel.⁽³³⁾

În România vaccinarea se practică la toți nou-născuții, la vârsta de 2-7 zile (în lipsa contraindicațiilor), fără testare tuberculinică prealabilă. În cazul în care vaccinarea nu a putut fi efectuată în maternitate, se admite recuperarea până la vârsta de 3-6 luni, în lipsa testării tuberculinice. Revaccinările nu se justifică în prezent, de aceea nici nu se mai efectuează în țara noastră din anul 1995^(26,27)

BCG rămâne unul dintre cele mai utilizate vaccinuri la nivel mondial, dar și unul dintre cele mai controversate. Este un vaccin ușor de adaptat Programelor Naționale de Imunizare, neinterferând cu eficacitatea altor vaccinuri administrate simultan, cu excepția altor vaccinuri vii atenuate. Cu toate limitele legate de eficacitate, BCG actual trebuie utilizat, până la producerea unor noi vaccinuri eficiente, pentru profilaxia formelor grave de tuberculoză la nou-născuți.

Manifestări clinice:

- focare pneumonice
- diseminări în alte organe și țesuturi (meninge, rinichi, sistem osos)
- stare dormantă, cu reactivare endogenă la imunodepresia

Factori de risc pentru boală:

- sugarii și copiii sub 5 ani
- malnutriți
- persoane cu istoric medical
- imunosupresați

- **România are un nivel ridicat de morbiditate prin tuberculoză.**
- **Decesele prin tuberculoză la copii sunt cauzate de meningita tuberculoasă și de boala diseminată.**
- **Vaccinul BCG protejează nou-născuții și copiii mici de meningita tuberculoasă și de forma diseminată.**
- **Se administrează la vârsta de 2-7 zile, în maternitate.**

Definiție

Este o boală acută, potențial fatală, cauzată de toxina produsă de *Corynebacterium diphtheriae*^(1,2,3,4), un bacil aerob gram-pozitiv. *C. diphtheriae* se prezintă sub 4 biotipuri: *gravis*, *mitis*, *belfantis*, *intermedius*^(1,2). Forma cea mai severă de boală este asociată cu tipul *gravis*, dar orice tulpină poate produce toxina⁽¹⁾.

În prezent boala poate fi prevenită prin vaccinare.

Agentul etiologic

- tulpini producătoare de toxine ale *Corynebacterium diphtheriae*;
- tulpini producătoare de toxine ale *C. ulcerans* pot determina tablouri difteria-like.

Mecanismele etiopatogenice

- colonizarea persoanelor susceptibile cu bacili la nivelul nasofaringelui^(1,2) este urmată de producerea unei toxine specifice, ce inhibă sinteza proteinelor celulare, fiind responsabilă de distrugerea locală a țesuturilor și de formarea falselor membrane^(1,2);
- toxina produsă local este răspândită pe cale sangvină în organism, unde determină complicații majore precum miocardita^(1,2,3), nevrita, trombocitopenia și afectarea renală cu proteinurie.⁽¹⁾

Date epidemiologice

- difteria este răspândită pe tot globul, cazuri clinice fiind întâlnite și astăzi în zone temperate în timpul iernii și primăverii;
- sursa o reprezintă purtătorii asimptomatici de *C. diphtheriae*^(1,2);
- în focare, procente ridicate de copii pot fi purtători tranzitorii⁽¹⁾;
 - o epidemie majoră de difterie a avut loc în fosta Uniune Sovietică în anii '90 și a afectat toate cele 15 state independente^(1,2,3,5);
 - în anul 2011, la nivel mondial, au fost înregistrate 4.867 cazuri noi de difterie, din care 13 cazuri în Africa, 8 în America, 352 în regiunea Mediteranei de Est, 4.425 în Asia de SE, 37 în regiunea Pacificului de Sud și 32 în Europa;⁽⁶⁾
 - în România, în anul 2011, au fost raportate 0 cazuri. Ultimele cazuri de difterie au fost raportate în anul 1989.⁽⁶⁾

Transmitere

- transmiterea este frecvent respiratorie^(1,2) și mai rar prin leziuni cutanate^(1,2) sau obiecte contaminate cu secreții provenite de la persoane bolnave⁽¹⁾;

- *C. diphtheriae* este un bacil aerob, gram-pozitiv.
- Difteria este produsă de toxina difterică, care afectează mucoasele.
- Perioada de incubație este de 2-5 zile.
- Clasificarea se face în funcție de sediul afectat:
 - respiratorie;
 - cutanată.

- Sursa principală de agent patogen este reprezentată de purtătorii asimptomatici.
- Transmiterea este respiratorie, rar cutanată sau prin alte secreții.
- Sezonalitate: iarna și primăvara
- Contagiozitatea este de câteva săptămâni, în lipsa tratamentului antibiotic asociat.
- Tratamentul constă în administrarea de antibiotic injectabil sau oral.
- Antitoxina difterică neutralizează doar toxina liberă.

- boala se poate răspândi atât timp cât există bacili virulenți prezenți în leziuni și secreții. De obicei aceștia persistă aproximativ 2 săptămâni, rar peste 4 săptămâni la persoanele fără tratament antibiotic⁽¹⁾;
- purtătorii cronici pot disemina bacilul timp de ≥ 6 luni;
- tratamentul antibiotic poate întrerupe transmiterea agentului patogen.

Tablou clinic

Incubație

- în medie 2-5 zile^(1,2,4) (1-10 zile)

Forma faringiană

- debutul este insidios, cu faringită^(1,2).
- primele simptome includ stare de rău general, disfagie, anorexie, urmate la 2-3 zile de apariția pseudomembranelor alb-cenușii^(1,2), care pot acoperi tot palatul moale. Pseudomembranele sunt foarte aderente pe amigdale, faringe sau pe mucoasa nazală. Pot determina sângerare la tentativa de a le detașa sau pot duce la obstrucția căilor respiratorii^(1,2).
- subfebrilitate/febră mică, contrastând cu starea generală foarte gravă – toxică
- tumefacția la nivelul regiunii cervicale („gât proconsular“) în formele severe
- **difteria laringiană** poate fi o extensie a formei faringiene sau poate implica doar acest sediu^(1,2). Simptomele includ răgușeală, tuse seacă. Membranele pot duce la obstrucția căilor respiratorii^(1,2), insuficiență respiratorie, comă și deces^(1,2). **Difteria laringiană este o urgență medicală, necesitând adesea traheostomie.**⁽²⁾

Forma cutanată

- se manifestă ca leziuni tegumentare infectate, cu aspect nespecific;
- este asociată cel mai frecvent cu condiții precare de igienă;
- mai pot fi afectate și alte zone acoperite de mucoase: conjunctivă, zona vulvovaginală, canalul auditiv extern.⁽¹⁾

Evoluție

- posibil spre remisie în formele necomplicate;
- când o cantitate mare de toxină a ajuns în sânge, pot apărea manifestări ca: prostrație severă, paloare accentuată, puls rapid, stupoare și comă⁽¹⁾, decesul putând surveni în aceste cazuri la 6-10 zile de la debut.

Diagnostic

Diagnosticul difteriei se stabilește de obicei pe baza manifestărilor clinice^(1,2), deoarece severitatea bolii impune inițierea rapidă a tratamentului chiar și în absența rezultatelor de laborator^(1,2)

Manifestări clinice:

- *faringită exsudativă;*
- *false membrane care pot cauza obstrucție respiratorie;*
- *febră, aspect toxic.*

Complicațiile cele mai comune:

- *miocardita și nevrita, cele mai comune;*
- *cauzate de toxină ;*
- *severitate legată de extinderea locală a leziunilor;*
- *mortalitate 5-10%.*

- confirmarea diagnosticului se poate face prin culturi din leziunile colectate, din fragmente de țesut din zona faringiană^(1,2), în special din zonele decolate, ulcerate și din criptele amigdalieni.

- bacilii difterici izolați sunt testați pentru producerea de toxine^(1,2).
- în cazul în care un pacient suspect de difterie a primit tratamentul anterior cu antibiotice și culturile sunt negative, două situații pot contribui la stabilirea diagnosticului:
 1. izolarea de *C. diphtheriae* din culturi de la contacti;
 2. determinarea anticorpilor în titruri nonprotective (mai puțin de 0,1 UI/ml), în ser obținut înainte de administrarea antitoxinei⁽¹⁾.

Complicații

Complicațiile sunt atribuite efectelor toxinei. Severitatea bolii și a complicațiilor sunt strâns legate de extinderea efectelor locale, datorate trecerii toxinei în circulație.

Forma respiratorie

- miocardită, polinevrite, obstrucții de căi respiratorii cu insuficiență respiratorie;
- deces în 5%-10% cazuri^(1,2,4), cu rate mai mari de deces până la 20% la copiii sub 5 ani și la adulți de peste 40 de ani;
- rata de fatalitate a fost relativ stabilă în ultimii 50 de ani;
- alte complicații posibile: afectare renală, trombocitopenie, otite medii, paralizia palatului moale, oculară, a membrelor și diafragmei, aceasta din urmă putând determina pneumonii secundare.

Forma cutanată

Rata complicațiilor și a deceselor este mult mai mică.

Tratament

Instituirea de urgență a tratamentului este obligatorie pentru prevenirea complicațiilor și a decesului⁽²⁾.

Pentru persoanele suspecte de difterie sunt recomandate următoarele măsuri:

1. administrarea de antitoxină difterică^(1,3,7) în doze adecvate;
2. administrarea de antibiotice;
3. izolarea după diagnosticul clinic prezumtiv, până la obținerea culturilor.⁽¹⁾

Antitoxina difterică este utilizată în prezent numai în tratamentul difteriei^(1,2).

- efectele sale constau în neutralizarea toxinei circulante, nu și a celei deja fixate în țesuturi, prevenind într-o oarecare măsură progresia bolii⁽¹⁾.

Tratamentul antibiotic

- are drept obiective eliminarea bacteriei, întreruperea contagiozității și prevenirea complicațiilor de tipul pneumoniei;
- **terapia antibiotică nu substituie administrarea de anatoxină;**
- sunt recomandate: penicilina, ampicilina sau eritromicina; aceasta din urmă este preferată pentru tratamentul purtătorilor cronici, datorită penetrării mai bune în țesuturile infectate;
- în funcție de severitatea formei clinice, se administrează oral sau injectabil, timp de 14 zile;^(1,2)
- contagiozitatea dispare după 48 h de la instituirea tratamentului antibiotic;
- eliminarea bacilului din organism se documentează prin 2 culturi negative consecutive, obținute după finalizarea terapiei cu antibiotic⁽¹⁾.

Pentru contactși se recomandă:

- doza de rapel de vaccin difteric, în funcție de vârstă;
- administrarea de antibiotic injectabil sau oral timp de 7-10 zile⁽¹⁾.

Este indicată menținerea unui sistem de supraveghere și administrarea anti-toxinei la primele semne de boală.⁽¹⁾

Imunoprofilaxie

Vaccinul antidifteric care conține toxoid difteric este disponibil sub următoarele forme:

- formularea pediatrică DT sau DTaP (diftero-tetano-pertusis acelular) sau combinații pentru profilaxia mai multor boli, recomandat a fi prevenite la această vârstă, DTaP-VPI-Hib, DTaP-VHB-VPI/Hib⁽⁴⁾, în scopul de a reduce numărul de injecții⁽²⁾; formularea pediatrică conține de 3-4 ori mai multă anatoxină difterică⁽¹⁾.
- formularea pentru copii peste 7 ani și adult este Td, Tdap^(1,2,4).

Schemă de vaccinare sunt stabilite în funcție de datele de imunogenicitate, eficacitate a vaccinurilor, cât și în funcție de epidemiologia locală^(1,2,4).

Vaccinul DTaP poate fi administrat de la vârsta de 6 săptămâni și până la 6 ani. Programul de vaccinare constă dintr-o serie de 3 doze la 2,4,6 luni, urmate de o a 4-a doză la cel puțin 6 luni, interval 12-18 luni^(1,2,8,9,10). Primele 3 doze din seria primară de imunizare ar trebui spațiate la un interval minim de 4 săptămâni, iar doza 4 nu ar trebui să fie administrată înainte de vârsta de 12 luni^(1,2,8,9).

Schema de vaccinare⁽¹⁰⁾

Doze DTPa	Vârstă	Interval
1	2 luni	
2	4 luni	2 luni
3	6 luni	2 luni
4	12 luni	6 luni
5	4* sau 6** ani ^(10,14)	3 sau 5 ani

*se realizează în anul 2012 până la epuizarea stocurilor de vaccin existent în teritoriu
 **se realizează vaccinarea cu preparatul DTaP-IPV la copiii care nu au fost vaccinați la 4 ani cu DTaP

Contraindicații:

- reacții alergice la componentele vaccinale sau la doze anterioare
- afecțiuni moderate/severe

Reacții adverse:

- eritem, indurație, febră

- după o schemă primară de 4 doze la copii, o valoare considerată protectivă⁽²⁾, de 0,1 UI/ml Ac antitoxină, este atinsă la 95% dintre subiecți. Eficacitatea clinică estimată este de 97%⁽¹⁾. Nivelul optim de protecție este asigurat pentru cel mult 10 ani^(1,2).
- întreruperea programului recomandat sau întârzierea dozelor ulterioare nu reduce răspunsul după finalizarea schemei⁽¹⁾. Nu este nevoie de o reluare a schemei, indiferent de intervalul de timp dintre doze.
- pentru copii între 1-7 ani, neimunizați anterior, se recomandă o schemă de 2 doze, spațiate la interval de 2 luni, urmate de o a treia doză de DTaP după 6-12 luni.⁽²⁾
- trecerea prin boală nu oferă imunitate^(1,2). Persoanele recuperate după difterie ar trebui să fie imunizate activ în timpul convalescenței^(1,2).

Contraindicații și precauții pentru vaccinare:

- istoric de reacții alergice severe (anafilaxie) la una dintre componentele vaccinului sau la o administrare anterioară de toxoid difteric.
- amânarea administrării este recomandată pentru persoanele cu boală acută moderată sau severă, dar persoanele cu afecțiuni minore pot fi vaccinate^(1,8,9,11). Imunosupresia și sarcina nu reprezintă contraindicații⁽¹⁾.

Reacții adverse posibile:

- în general, pot apărea reacții locale precum eritem și indurație⁽⁴⁾, cu sau fără sensibilitate, de obicei autolimitate și care nu necesită tratament⁽⁴⁾.
- mai pot apărea: nodul la locul injectării, care durează câteva săptămâni și/sau abces.
- reacții generale precum febră sau alte simptome sunt rare.
- reacții locale exagerate pot apărea la administrările ulterioare^(1,8,9) și se pot prezenta sub formă de edem extins dureros al întregului braț, cu debut la 8-12 ore postadministrare, mai frecvente la adult⁽¹⁾.
- reacții sistemice severe^(1,2), cum ar fi urticarie generalizată, anafilaxie sau complicații neurologice⁽¹⁾ au fost raportate rar^(1,2). Toxoidul difteric este unul dintre cele mai sigure tipuri de vaccin disponibile⁽²⁾.

Recomandări vaccinare:

- se administrează numai intramuscular. Vaccinul trebuie transportat și conservat la 2-8°C.^(1,2,8, 9, 11)
- toate țările ar trebui să dispună de un sistem de supraveghere și detecție a focarelor sau epidemiilor de difterie, precum și de laboratoare specializate în identificarea *C. diphtheriae*⁽²⁾.

- vaccinarea primară incompletă reduce imunogenicitatea vaccinurilor și durata de protecție, ceea ce explică apariția în continuare a focarelor în țările cu o acoperire vaccinală a copiilor, relativ crescută⁽²⁾. În toate țările, ar trebui acordată prioritate eforturilor de a ajunge la cel puțin 90% acoperire cu trei doze de toxină difterică la copii sub vârsta de un an. În țările în care difteria a fost cu succes controlată, protecția pe termen lung ar trebui să fie menținută prin doze de rapel.^(4,12)

Prognostic

- depinde de dimensiunile și de localizarea pseudomembranelor difterice și de precocitatea inițierii tratamentului cu anatoxină;
- pacienții cei mai vulnerabili sunt copiii sub 15 ani și cei ce dezvoltă complicații de tipul miocarditei și pneumoniei;
- formele nazale și cele cutanate au prognostic mai bun.

Probleme actuale

Circulația *C. diphtheriae* continuă, chiar și în zone unde acoperirea vaccinală la copii este de >80%⁽¹²⁾.

Starea de purtător asimptomatic există, chiar și printre indivizii imunizați.

În timp, imunitatea are un declin progresiv; rapelurile la interval de 10 ani sunt necesare pentru menținerea nivelului protector al anticorpilor⁽¹³⁾.

Definiție

Este o boală infecțioasă acută, de cele mai multe ori fatală, cauzată de o exotoxină produsă de *Clostridium tetani*. Boala determină rigiditate musculară și spasme generalizate ale mușchilor scheletici.^(1,2) Rigiditatea musculară debutează de obicei la nivelul zonei maxilare (trismus)⁽¹⁾ și al gâtului, devenind ulterior generalizată.⁽²⁾

În prezent, boala poate fi prevenită prin vaccinare.

Agentul etiologic

- *C. tetani* este un anaerob, gram-pozitiv, sporulat.
- Sporii se găsesc în sol.
- Produce tetanospasmă, cea mai letală toxină, cu tropism neuronal.
- Toxina blochează impulsurile inhibitorii, determinând contracții musculare necontrolate și spasme musculare.

- *C. tetani* este un bacil gram pozitiv, anaerob^(1,2), sub forma unui baston subțire, înconjurat de spori la un capăt, căpătând aspect de ac cu gămălie sau rachetă.⁽³⁾
- microorganismul este sensibil la căldură și nu poate supraviețui în prezența oxigenului.

- spori sunt foarte rezistenți la căldură, antisepticele obișnuite, produse chimice precum fenol și alți agenți. Pot supraviețui la autoclavarea (121°C) efectuată timp de 10-15 minute. Sporii sunt larg răspândiți în sol și în intestinalele, respectiv excrementele diverselor animale (cai, oi, vaci, câini, pisici, șobolani, cobai, pui de găină).^(1,2)
- *C. tetani* produce 2 exotoxine, tetanolisina și tetanospasmă. Funcția tetanolisinei nu este cunoscută. Tetanospasmă este o neurotoxină ce provoacă manifestările clinice⁽¹⁾, fiind una dintre cele mai puternice toxine cunoscute. Doza minimă letală la om este de 2,5 ng/kg corp sau 175 ng pentru o persoană de 70 kg.⁽²⁾

- **Manifestări clinice:**
 - perioada de incubație de 8 zile;
 - 3 forme clinice: locală, cefalică (rară), generalizată (comună);
- Tetanosul generalizat: trismus, dificultate la înghițire, rigiditate musculară, spasm;
- Spasmul continuă 3-4 săptămâni, se poate recupera în luni de zile;
- Tetanosul neonatal apare ca urmare a infectării bontului ombilical.

Mecanismele etiopatogenice

- pătrunde în organism la nivelul unei plăgi/leziuni, iar în condiții anaerobe spori pot să germineze și să producă toxinele care difuzează în sânge și limfă;
- toxinele acționează la mai multe niveluri în cadrul sistemului nervos, de la plăcile motorii periferice, măduva spinării și encefal, la sistemul nervos simpatic;
- manifestările clinice tipice de tetanos sunt datorate toxinei când interferează cu eliberarea de neurotransmițători, blocând impulsurile inhibitorii. Acest fapt duce la hipertonie musculară și spasme⁽¹⁾. Pot apărea și convulsii și afectarea sistemului nervos autonom.⁽²⁾

Date epidemiologice

Tetanosul apare în toată lumea, dar este mai frecvent în regiunile dens populate, în zonele calde, umede, cu sol bogat în materie organică.^(1,2)

- în anul 2011, la nivel mondial, au fost raportate 13.759 cazuri de tetanos, din care 4.178 de tetanos neonatorum, repartizate pe regiuni OMS, astfel: în Africa – 4.350 cazuri din care 1.863 la nou-născuți (n.n), în America – 482 (18 la n.n.), Mediterana de Est – 1.330 cazuri (din care tetanos n.n. – 1.062), Asia de Sud-Est – 5555 cazuri (din care la n.n. – 963), Pacificul de Sud – 1.948 cazuri (din care la n.n. – 272 cazuri) și Europa – 94 cazuri, fără nici un caz de tetanos neonatal.⁽⁴⁾
- în anul 2009, Europa a raportat 79 cazuri, cu o incidență de 0,02/100.000 locuitori.⁽⁵⁾
- în anul 2011 în România au fost confirmate 19 cazuri cu 13 decese, 78,9% fiind la persoane cu vârstă mai mare de 30 ani.⁽⁶⁾ În anul 2010, în România s-au înregistrat 9 cazuri, cu o incidență de 0,04/100.000 locuitori⁽⁷⁾, iar în anul 2009, 7 cazuri confirmate, cu o incidență de 0,03/100.000 locuitori – din care 1 caz raportat la grupa de vârstă 5-14 ani.⁽⁸⁾

Transmitere

- transmiterea este realizată prin contaminarea cu sol sau particule din sol a leziunilor majore sau minore, plăgi chirurgicale, arsuri, puncție, strivire, infecții ale urechii medii, infecții dentare, mușcături de animale, avort, în timpul nașterii.⁽²⁾
- este singura boală infecțioasă, necontagioasă, preventibilă prin vaccinare; nu se transmite direct de la o persoană la alta.

Tablou clinic

Incubația

- variază invers proporțional cu cantitatea de toxină, între 3-21 zile⁽¹⁾, în medie 8 zile;⁽²⁾
- prejudiciul asupra sistemului nervos central (SNC) depinde de perioada de incubație, respectiv, cu cât aceasta este mai mică, cu atât sunt mai mari șansele de deces;
- în **tetanosul neonatal** simptomele apar de obicei în 4-14 zile după naștere ⁽¹⁾, cu o medie de aproximativ 7 zile.⁽²⁾

Au fost descrise 3 forme diferite de boală pe baza manifestărilor clinice.

- **tetanosul localizat** este o formă mai puțin frecventă, în care contractura persistentă a mușchilor apare într-o anumită zonă anatomică, cu o durată de câteva săptămâni și dispare treptat. Este o formă ușoară, care poate preceda tetanosul generalizat. Doar aproximativ 1% dintre cazuri sunt fatale.⁽²⁾
- **tetanosul cefalic** este o formă rară a bolii, *ocazonată de otita medie cu C. tetani*, prezent în flora urechii medii sau este inoculat ca urmare a unor

leziuni cauzate în zona cervicală. Sunt afectați nervii cranieni ai feței, în special⁽²⁾

- **tetanosul generalizat** este cel mai comun tip de boală, reprezentând aproximativ 80% din totalul cazurilor. Boala debutează periferic/descendent⁽²⁾, primul semn fiind trismusul, urmat de rigiditatea gâtului, dificultăți la înghițire⁽⁷⁾ și rigiditatea mușchilor abdominali. Simptomele asociate pot fi febra ridicată, transpirație, hipertensiune arterială, tahicardie. Spasmele apar frecvent, durează câteva minute și continuă timp de 3-4 săptămâni. Recuperarea completă poate dura timp de luni de zile.⁽²⁾

Tetanosul neonatal

- este o formă de tetanos generalizat care apare la nou-născuți în situația în care travaliul s-a produs în condiții improprie și mama nu a fost imunizată anterior.^(1,2)
- de obicei apare ca urmare a infectării bontului ombilical în urma utilizării instrumentarului nesteril, contaminat cu bacil tetanic.^(1,2)
- este comun în țările în curs de dezvoltare^(1,2), estimându-se mai mult de 257.000 decese anual în întreaga lume, în perioada 2000-2003.⁽²⁾

Diagnostic

Nu există teste specifice de diagnostic. Diagnosticul este clinic și nu depinde de confirmarea bacteriologică.^(1,2)

- *C. tetani* poate fi identificat și recoltat de la 30% din plăgi și poate fi izolat de la pacienți care nu au tetanos.
- identificarea în laborator a bacilului depinde de producerea toxinei atunci când este inoculat la șoareci.⁽²⁾

Complicații

• **Complicații:**

- **afectarea respirației din cauza spasmului mușchilor respiratori**
- **fracturi**
- **hipertensiune**
- **ritm cardiac anormal**
- **pneumonie de aspirație**
- **Tetanosul nu induce imunitate prin boală.**
- **Este o boală infecțioasă prevenibilă prin vaccinare, dar necontagioasă.**

- laringospasmul sau spasme ale mușchilor respiratori pot duce la afectarea respirației;^(1,2)
- contracțiile susținute și convulsiile pot duce la fracturi ale coloanei vertebrale sau ale oaselor lungi;
- afectarea sistemului nervos vegetativ poate duce la hipertensiune și ritm cardiac anormal;⁽²⁾
- la bolnavii cu tetanos pot apărea frecvent infecții nosocomiale ca urmare a spitalizării prelungite, pe fondul terenului receptiv, la care se adaugă nerespectarea condițiilor de igienă;
- poate apărea suprainfectare bacteriană a ulcerelor de decubit, pneumonii sau sepsis de cateter;⁽²⁾

- embolia pulmonară este o complicație care apare la vârstnici și la consumatorii de droguri;
- pneumonia de aspirație este o complicație tardivă a tetanosului, întâlnită la 50-70% dintre cazurile autopsiate;
- cazurile potențial fatale apar la persoane vârstnice, ≥ 60 ani (18%) și la nevaccinați (22%).⁽²⁾ În 20% dintre cazurile de deces, nu sunt semne patologice evidente, iar moartea este atribuită efectului direct al toxinei.

Tratament

- este recomandată toaleta plăgii și curățarea prin îndepărtarea țesutului necrotic și a corpilor străini;
- antibioticoterapie pentru prevenirea suprainfectării bacteriene;
- terapie de susținere generală și a funcției respiratorii în cazul prezenței spasmelor;^(1,2)
- imunoglobulina care neutralizează doar toxina liberă nelegată de terminațiile nervoase și care din acest motiv are eficiență limitată.⁽²⁾

Deoarece tetanosul nu induce imunitate prin boală, imunizarea activă cu anatoxină tetanică trebuie să fie asigurată cât mai curând după stabilizarea stării pacientului.^(1,2)

- rar apar cazuri de tetanos la persoanele la care s-a administrat o serie de doze de vaccinare primară;
- administrarea atât a imunoglobulinelor, care oferă protecție pasivă la momentul respectiv, cât și a vaccinului care asigură activarea unui răspuns imun individual trebuie luate în considerare.⁽²⁾

Imunoprofilaxie

Există 2 tipuri de **toxoid tetanic**, lichid și adsorbit pe sare de aluminiu, formulare care este preferată deoarece răspunsul imun este mai bun și mai de durată.

Este disponibil sub diferite preparate, DT în combinație cu toxina difterică sau DTaP, atât cu toxina difterică, cât și cu vaccin pertussis acelar, sau combinații multivalente de DTaP-VPI/Hib și DTaP-VHB-VPI/Hib.^(1,2)

Schemele de vaccinare sunt în funcție de vârstă.

- la copiii sub 7 ani este recomandată vaccinarea primară cu 4 doze, care asigură niveluri de anticorpi considerabil mai mari decât nivelul de protecție de 0,1 UI/ml;

Schema de vaccinare^(1,3)

Doze DTaP	Vârstă	Interval
1	2 luni	
2	4 luni	2 luni
3	6 luni	2 luni
4	12 luni	6 luni
5	4* sau 6** ani	3 sau 5 ani

*se realizează în anul 2012 până la epuizarea stocurilor de vaccin existent în teritoriu
**se realizează vaccinarea cu preparatul DTaP-IPV la copiii care nu au fost vaccinați la 4 ani cu DTaP

- **Contraindicații:**
 - reacții alergice la componentele vaccinale sau la doze anterioare
 - afecțiuni moderate/severe
- **Reacții adverse:**
 - eritem, indurație, durere la locul administrării, febră

- programul constă în administrarea la 2, 4, 6 luni a primelor 3 doze, urmate de cea de-a 4 doză la cel puțin 6 luni, în intervalul 12-18 luni. Intervalul minim între primele 3 doze este de 4 săptămâni.^(1,2,9,10,11) Rapelul este în funcție de epidemiologia locală, în România fiind recomandat la 4-6 ani.^(12,13) O serie primară completă de vaccinare asigură eficacitate clinică de aproape 100%.^(1,2)
- nivelurile de anticorpi scad în timp și, ca urmare, administrarea unei noi doze de rapel de rutină este recomandată o dată la 10 ani, utilizându-se vaccin dT^(1,2)
- persoanelor care prezintă plăgi cu posibilitatea de contaminare cu *C. tetani* și au mai mult de 5 ani de la rapel trebuie să li se administreze o nouă doză de vaccin, corespunzător vârstei.^(1,2)
- dacă un copil are o contraindicație pentru vaccinul pertusis, ar trebui folosită doar varianta DT pentru completarea schemei.^(2,9,10,11)
- copiii sub vârsta de 12 luni la administrarea primei doze DT din seria primară ar trebui să primească un total de 4 doze; cei cu vârsta peste 12 luni la administrarea primei doze de DT ar trebui să primească 3 doze în seria primară^(1,2), cu un interval de 6-12 luni între doza 2 și 3.
- rapelul este recomandat între 4 și 6 ani.^(12,13) Pentru copiii cu vârsta \geq de 7 ani și adulți se recomandă administrarea dT.^(1,2)
- întreruperea programului recomandat sau întârzierea dozelor ulterioare nu reduce răspunsul după finalizarea schemei. Nu este nevoie de o reluare a schemei, indiferent de timpul scurs între doze.^(1,2)

Trecerea prin boală nu conferă imunitate, deoarece o cantitate foarte mică de toxină este necesară pentru producerea bolii. Persoanele recuperate după tetanos ar trebui să fie imunizate activ, în timpul convalescenței, cu dT (sau în funcție de vârstă).⁽²⁾

Contraindicații și precauții pentru vaccinare:

- istoric de reacții alergice severe (anafilaxie) la una dintre componentele vaccinului sau la o administrare anterioară;
- dacă la o persoană există suspiciunea de alergie la anatoxina tetanică, se poate face o testare cutanată prealabilă administrării vaccinului;
- amânarea administrării este recomandată pentru persoanele cu boală acută moderată sau severă, dar persoanele cu afecțiuni minore pot fi vaccinate;^(2,9,10,11)
- dacă există o contraindicație pentru utilizarea vaccinurilor ce conțin anatoxină tetanică, se va lua în considerare imunizarea pasivă cu imunoglobulină tetanică în cazul altor leziuni (curate), altele decât cele minore.⁽²⁾

Reacții adverse posibile:

- frecvent pot apărea reacții locale (eritem, indurație, durere la locul administrării) care sunt auto-limitate și nu necesită tratament;
- mai pot apărea: nodul la locul administrării, care durează câteva săptămâni, abces. Reacțiile generale precum febra și alte simptome nu sunt frecvente;^(1,2,9,10,11)
- reacții locale intense pot apărea la administrările ulterioare și se pot prezenta sub formă de edem extins dureros al întregului braț, cu debut la 8-12 ore postadministrare, în special la administrarea frecventă a dozelor;^(1,2,9,10,11)
- reacții sistemice severe, cum ar fi urticarie generalizată, anafilaxie sau complicații neurologice au fost raportate în număr foarte redus după administrarea anatoxinei tetanice.⁽²⁾ Câteva cazuri de neuropatie periferică și sindrom Guillain-Barré au fost raportate în urma administrării anatoxinei tetanice.⁽²⁾

Recomandări vaccinare:

- vaccinul se administrează intramuscular profund, de preferat în locuri alternative.^(9,10,11)
- vaccinul trebuie transportat și stocat la 2-8°C și nu trebuie congelat. Vaccinul congelat trebuie administrat deoarece capacitatea de inducere a răspunsului imun de către componenta tetanică este redusă în aceste condiții.^(2,9,10,11)
- Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă ca o serie primară de 3 doze să fie administrată tuturor copiilor sub 1 an.⁽¹⁾
- vaccinurile combinate DTP pentru copiii sub 1 an au făcut parte din EPI (Expanded Programme of Immunization) dezvoltat de OMS încă de la debutul său în 1974.
- vaccinarea antitetanos este inclusă în programele de vaccinare din toate țările UE și vaccinarea la adult este necesară pentru a menține protecția pe termen lung.⁽⁵⁾

Definiție

Tusea convulsivă este o boală infecțioasă acută cauzată de *Bordetella pertussis*.^(1,2) Infecția poate determina complicații severe la sugarii sub vârstă de 6 luni. În prezent, boala poate fi prevenită prin vaccinare.

- *Tusea convulsivă sau „tusea măgărească” este o boală mediată de toxine*
- *Bordetella pertussis are multiple antigene și componente biologice active responsabile de manifestările bolii*
- *are contagiozitate crescută*
- *Imunitatea prin boală nu este permanentă*

Agentul etiologic

- *B. pertussis* este un germene de dimensiuni mici, aerob gram-negativ^(1,3), care crește rapid pe medii speciale.
- *B. pertussis* produce multiple antigene și componente biologice active precum toxina pertussis, hemaglutinina filamentoasă, aglutinogene, adenilat ciclaza, pertactina și citotoxina traheală.^(1,3) Acestea sunt responsabile pentru manifestările clinice ale bolii, precum și pentru răspunsul imunitar față de una sau mai multe componente.
- se estimează că imunitatea determinată de boală nu este permanentă.^(1,3)

Mecanismele etiopatogenice

- Este o maladie specific umană, întâlnită în toată lumea.^(1,2)
- Tusea convulsivă este o boală mediată de toxine. Bacteriile atașate la nivelul cililor epiteliului respirator produc toxine care paralizază mișcarea cililor și provoacă totodată inflamație la nivelul tractului respirator, care interferează cu clearance-ul normal al secrețiilor.

Date epidemiologice

- **în anul 2011, la nivel mondial** au fost raportate 138.187 cazuri de tuse convulsivă, repartizate pe regiuni OMS, astfel: în Africa – 5.815 cazuri, în America – 7.426, Mediterana de Est – 8.498 cazuri, Asia de Sud-Est – 38.990 cazuri, Pacificul de Sud – 52.060 cazuri și Europa – 25.398 cazuri.⁽⁴⁾
- **în anul 2009, Europa** a raportat 17.596 cazuri confirmate, cu o incidență de 4,89/100.000 locuitori. Olanda a raportat cele mai multe cazuri (6 461 – 31,9% din total), urmată de Norvegia (5.544 cazuri; 27,4%) și Polonia (2.390 cazuri; 11,8%). Malta și Islanda au raportat zero cazuri. Cea mai afectată grupă de vârstă a fost 5-14 ani (> 17%), urmată de copiii sub 5 ani (10%). Incidența la femei (5,86%) a fost mai mare decât cea la bărbați (4,99%), cu un raport B/F de 0,85:1⁽²⁾
- **în anul 2011 în România** s-au raportat 86 de cazuri, ceea ce corespunde unei incidențe de 0,4%, în creștere comparativ cu anul 2010, când s-au înregistrat 29 cazuri, cu o incidență de 0,1/100.000 locuitori și anul 2009, când au fost raportate 10 cazuri, cu o incidență de 0,05/100.000 locuitori.⁽⁵⁾

Transmitere

- adolescenții și adulții sunt o sursă importantă de agent patogen pentru sugari.
- transmiterea este respiratorie, prin secreții⁽³⁾ și mai puțin prin obiecte recent contaminate.
- infecția nu are sezonalitate, dar poate fi mai frecventă vara și toamna.^(1,2)
- contagiozitatea bolii este foarte crescută; rata de atac secundar în rândul contactilor din familie este de 80%-90%^(1,3)
- persoanele sunt contagioase în timpul fazei catarale și în primele 2 săptămâni ale fazei paroxistice (aproximativ 21 de zile).^(1,3)
- cazurile de infecție cu *B. pertussis* sunt raportate de către rețeaua sistemului de supraveghere a bolilor transmisibile în majoritatea țărilor. Deși multe cazuri de tuse convulsivă, ca și alte boli transmisibile, sunt subestimate, sistemul de supraveghere este util pentru monitorizarea tendințelor epidemiologice.^(1,2)

Tablou clinic

Incubația variază între 4 și 21 de zile, cu o medie de 7-10 zile ^(1,3) și maxime, rare, de 42 de zile.

Evoluția clinică are 3 etape:

- **perioada catarală**, cu debut insidios de coriză (catar nazal), strănut, febră cu valori reduse și tuse ușoară, similară răcelii. Tusea devine treptat severă și după 1-2 săptămâni începe cea de-a doua etapă, tusea paroxistică.^(1,3) Febra este minimă pe parcursul bolii.
- **perioada de tuse paroxistică**
 - pacientul are paroxisme sau accese de tuse numeroase, rapide. Finalul accesului de tuse este urmat de un efort inspirator însoțit de un zgomot șuierat, ascuțit.
 - în timpul unui atac pacientul poate deveni cianotic.^(1,3) Un astfel de episod poate fi urmat de vomă^(1,3).
 - sugarii și copiii mici au stare generală intens influențată și pot avea accese de tuse ce se termină printr-o criză de apnee cu cianoză. Între atacuri starea generală este bună, fără prezența semnelor de boală.
 - paroxismele apar mai frecvent noaptea^(1,3), putând ajunge în medie la 15 atacuri/24 de ore. În această etapă accesele de tuse cresc ca frecvență în primele 1-2 săptămâni, stagnează pentru 2-3 săptămâni și apoi se răresc treptat.
 - etapa paroxistică durează de obicei între 1-6 săptămâni, persistând uneori până la 10 săptămâni. Copiii mai mici de 6 luni nu pot susține efortul de tuse și sunt mai predispuși la complicații.⁽¹⁾

- **Manifestări clinice:**
 - **incubație de 7-10 zile**
 - **3 etape clinice:**
 - **Catarală - coriză, febră, tuse ușoară**
 - **Paroxistică - accese de tuse, efort de inspir**
 - **Covalescență - accesele de tuse se răresc**

- **în etapa de coalescență** recuperarea este treptată. Tusea devine mai puțin paroxistică și dispare în 2-3 săptămâni. Paroxismele pot să reapară la mai multe luni de la debutul bolii în cazul infecțiilor respiratorii ulterioare.⁽¹⁾ Adolescenții, adulții și copiii parțial protejați prin vaccinare se pot infecta cu *B. pertussis*, dar boala este mai ușoară decât la sugari și copiii mici. La aceste persoane, episoadele de boală pot fi asimptomatice sau sub forma tusei ușoare, nespecifice^(1,3), care nu durează mai mult de 7 zile. Persoanele în vârstă, chiar dacă dezvoltă foarfe ușoare de boală, pot transmite agentul patogen persoanelor receptive neimunizate.

Diagnostic

- diagnosticul de tuse convulsivă se bazează pe istoricul clinic (tuse cu durata de peste 2 săptămâni, paroxisme, urmată de vărsături) și poate fi confirmat prin teste de laborator:
 - cultură (cel mai specific test pentru pertussis);
 - PCR (reacția de polimerizare în lanț);^(1,3)
 - DFA (test de fluorescență directă a anticorpilor) și serologic.
- laboratoarele utilizează frecvent PCR datorită sensibilității crescute^(1,3) și rapidității rezultatelor; metoda însă nu este standardizată (diferă între laboratoare) și are specificitate scăzută.
- testele serologice nu sunt utilizate de rutină pentru confirmarea cazurilor de tuse convulsivă.

- **Complicații:**
 - **bacteriene**
 - *pneumonia bacteriană secundară;*
 - *otita;*
 - **neurologice**
 - **mecanice**
 - *pneumotorax,*
 - *epistaxis*
 - *hematom subdural*
 - *hernie, prolaps rectal*
- **Boala este inclusă în sistemul de supraveghere**

Evoluție și complicații

Copiii mici dezvoltă cel mai frecvent complicații.

- cea mai frecventă complicație care poate duce la deces este pneumonia bacteriană cu insuficiență respiratorie secundară;^(1,3)
- complicațiile secundare hipoxiei sunt de regulă complicații neurologice (convulsii, encefalopatie);^(1,3)
- complicațiile neurologice sunt mai frecvente în rândul sugarilor;
- pot apărea și complicații datorate efectelor de presiune în timpul paroxisraelor severe, precum: pneumotorax, epistaxis, hematom subdural, hernie și prolaps rectal,⁽¹⁾ iar moartea este atribuită efectului direct al toxinei sau insuficienței respiratorii acute.

Tratament

- tratamentul de susținere și antibioticoterapia instituite timpuriu pot modifica evoluția bolii.
- tratamentul antibiotic trebuie administrat și la contactii apropiați, indiferent vârstă și de statusul vaccinal.

- completarea schemei de vaccinare primară este recomandată la copiii sub 7 ani, la intervalele minime recomandate, precum și rapelul de la vârsta de 4-6 ani.⁽¹⁾

Imunoprofilaxie

Primul vaccin pertussis a fost dezvoltat în 1930 și conținea *B. pertussis celular*. Deși eficient, reacțiile adverse atât locale, cât și generale erau mai accentuate.^(4,6) Preocupările legate de siguranța preparatului imunizant au condus la dezvoltarea vaccinului subunitar purificat, acelular.^(1,3)

Vaccinurile pertussis acelular (aP) conțin componente purificate ale *B. pertussis* în diferite cantități.^(1,3) Sunt disponibile numai în combinații cu anatoxină tetanică și difterică. Formularea pediatrică DTaP se poate administra copiilor între 6 săptămâni și 6 ani.^(1,3, 7,8,9) Formularea pentru adolescenți și adulți este Tdap, cu un conținut mai mic de component pertussis și anatoxină difterică.^(1,3,10,11) Aceasta este indicată pentru profilaxia persoanelor între 10 și 64 ani.⁽¹⁾

Schema de vaccinare:

- la copii constă într-o imunizare primară cu o serie de 4 doze, începând de la 6 săptămâni/2 luni, cu un interval de 4-8 săptămâni între doze, pentru primele 3, cea de-a 4 doză fiind administrată la minimum 6 luni de la ultima doză.^(1,3)
- DTaP este recomandat a fi administrat concomitent cu celelalte vaccinuri specifice vârstei.^(1,3,7,8,9) Vârsta de administrare a dozei de rapel diferă de la țară la țară; în România rapelul se administrează la 4-6 ani.⁽¹²⁾
- rapelul are rolul de a crește nivelul de anticorpi și, prin aceasta, de a reduce riscul transmiterii agentului patogen către persoanele din colectivitate/familie neimunizate sau incomplet vaccinate. Întreruperea sau întârzierea schemei de vaccinare recomandate nu necesită reluarea ei, ci doar finalizarea.⁽¹⁾
- copiii între 7 și 10 ani care nu au finalizat schema primară de vaccinare și nu au contraindicații pentru vaccinul pertussis vor primi o singură doză de dTap, care, datorită conținutului redus de antigene, are o reactivitate redusă.^(1,13)

Contraindicații și precauții:

- hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți sau după o administrare precedentă de vaccinuri difteric, tetanic, pertussis.
- este contraindicat sugarilor cu antecedente de encefalopatie de etiologie necunoscută, apărută în primele 7 zile de la administrarea unui vaccin care conține componente pertussis. În aceste situații, se va întrerupe vaccinarea pertussis, putându-se însă continua administrarea vaccinurilor diftero-tetanic.

Schema de vaccinare⁽¹¹⁾

Doze DTaP	Vârsta	Interval
1	2 luni	
2	4 luni	2 luni
3	6 luni	2 luni
4	12 luni	6 luni
5	4* sau 6** ani	3 sau 5 ani

*se realizează în anul 2012 până la epuizarea stocurilor de vaccin existent în teritoriu
**se realizează vaccinarea cu preparatul DTaP-IPV la copiii care nu au fost vaccinați la 4 ani cu DTaP

- **Contraindicații:**
 - reacții alergice la componentele vaccinale sau la doze anterioare
 - afecțiuni moderate/severe
- **Reacții adverse:**
 - eritem, indurație, durere la locul administrării, febră

- vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu boli acute febrile severe. Prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.^(1,7,8,9)
- în cazul evenimentelor legate temporal de administrarea unui vaccin cu componentă pertussis, decizia asupra administrării în continuare a unui vaccin cu componentă pertussis trebuie luată numai după o evaluare atentă:
 - febră $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ în primele 48 de ore de la vaccinare, fără alte cauze decelabile; colaps sau stare asemănătoare șocului (episod de hipotonie-hiporeactivitate) în primele 48 de ore de la vaccinare; plâns persistent, neconsolabil ≥ 3 ore, apărut în primele 48 de ore de la vaccinare; convulsii însoțite sau nu de febră, apărute în primele 3 zile de la vaccinare.^(1,7,8,9)
 - pot fi unele circumstanțe, ca de exemplu incidența mare a tusei convulsive, în care beneficiul potențial depășește riscul posibil.^(1,7,8,9) Raportul beneficiu-risc al imunizării sau amânarea acestei vaccinări trebuie evaluată cu atenție la sugarii sau copiii care suferă de o afecțiune neurologică severă nou apărută sau progresivă.
 - istoricul familial de convulsii sau de alte boli neurologice nu reprezintă contraindicații pentru vaccinarea pertussis.^(1,7,8,9)

Reacții adverse posibile:

- ca toate vaccinurile injectabile, DTaP poate provoca reacții locale: durere, roșeață, edem local, raportate la 20-40% dintre copii după primele 3 doze și care devin mai frecvente la dozele ulterioare.⁽¹⁾
- reacții generale: somnolență, iritabilitate, febră ușoară sunt autolimitate și pot fi ameliorate cu tratament simptomatic.^(1,7,8,9)

Recomandări vaccinare:

- OMS recomandă administrarea universală a 3 doze primare de DTaP, la interval de 4-8 săptămâni, ultima doză din această serie fiind administrată la vârsta de 6 luni.
- toți copiii, inclusiv cei HIV pozitiv, trebuie imunizați împotriva infecției cu *B. pertussis*. O a 4-a doză trebuie administrată la interval minim de ≥ 6 luni de seria primară, între 1-6 ani, de preferat în cel de-al doilea an de viață.⁽³⁾
- fiecare țară poate adopta schema specifică în funcție de epidemiologia locală și politica de sănătate publică.⁽¹⁴⁾ În România o doză de rapel va fi administrată la 4-6 ani.¹¹ Vaccinul se administrează intramuscular.
- vaccinul trebuie transportat și păstrat la $2-8^{\circ}\text{C}$.^(1,3,7,8,9)

Probleme actuale

Din cauza numeroaselor forme de infecție la adolescent și adult și riscului de infecție la sugarii de vârstă mică, incomplet imunizați, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă o doză unică de dTap pentru persoanele între 11 și 18 ani.^(1,13)

Definiție

Poliomielita este o boală infecțioasă, specific umană, foarte contagioasă, provocată de un enterovirus; formele manifeste de boală reprezintă sub 1% și se caracterizează prin paralizii flasce. Paraliziiile se pot remite sau pot evolua spre sechele motorii definitive.

Este cunoscută și sub numele de „paralizie infantilă”.⁽¹⁾

Primele focare de poliomielită din Europa au fost raportate în secolul al 19-lea.⁽²⁾

În prezent boala poate fi prevenită prin vaccinare.

- *Poliomielita sau „paralizia infantilă” este foarte contagioasă și specific umană.*
- *Există 3 serotipuri, care nu dezvoltă imunitate încrucișată.*
- *Serotipurile au tropism pentru SNC.*
- *Calea de transmitere este predominant enterală, rar respiratorie.*
- *Manifestări clinice:*
 - *atipică sau asimptomatică;*
 - *poliomieliță abortivă;*
 - *meningita aseptică;*
 - *nonparalitică;*
 - *paralizia acută flască (PAF).*

Agentul etiologic

• poliovirusul face parte din familia *Picornaviridae* și este prezent în mod pasager în tractul gastro-intestinal la om, fiind stabil la pH-ul acid.^(1,3)

• există 3 serotipuri⁽³⁾ cu distribuție diferită, în funcție de arealul geografic și cu tropism particular pentru sistemul nervos central (SNC).⁽¹⁾

• nu există imunitate încrucișată între cele trei serotipuri, aceasta însemnând că imunitatea la un serotip nu produce imunitate semnificativă pentru alte serotipuri.^(2,3) Trecerea prin boală determină imunitate durabilă pe viață.⁽¹⁾

Mecanismele etiopatogenice

• virusul pătrunde în organism pe cale digestivă și poate fi izolat din scaun, începând cu câteva zile înainte de debutul simptomelor, până la 3-6 săptămâni de la contact.⁽²⁾

• după replicarea la nivel intestinal, virusul invadează țesutul limfoid local, ajunge în sânge și, din cauza neurotropismului particular, infectează celulele sistemului nervos central, provocând leziuni importante la nivelul substanței cenușii a măduvei spinării și mai rar în trunchiul cerebral, talamus și scoarța cerebrală.⁽²⁾

Date epidemiologice

• în 1988, OMS, CDC, UNICEF și Rotary International au lansat la nivel mondial Inițiativa de Eradicare a Poliomieliței, după modelul eradicării variolei. Astfel, incidența poliomieliței a scăzut cu mai mult de 99% din anul 1988⁽⁴⁾, de la 350.000 cazuri estimate, la 1.352 cazuri raportate în anul 2010.^(5,6,7,8)

• în 1994, Regiunea OMS a Americilor (36 țări) a certificat eradicarea poliomieliței, urmate în anul 2000 de regiunea Pacificului de Vest (37 țări, inclusiv China)^(6,7,9) și în anul 2002 de Regiunea Europeană (51 țări).⁽⁶⁾

• în anul 2009, peste 360 milioane de copii au fost vaccinați, în 40 de țări, în timpul a 270 campanii de vaccinare suplimentare.⁽¹⁰⁾

- în anul 2010, în Regiunea Europeană a fost raportat primul caz de import de poliomielită, după certificarea eradicării.⁽¹¹⁾ În 2011, și Regiunea Pacificului de Vest a raportat astfel de cazuri.^(5,6)
- în anul 2011, la nivel mondial, au fost raportate 650 cazuri de poliomielită cu virus sălbatic^(5,6), din care 300 în Asia și 350 în Africa⁽⁶⁾, 341 în regiuni endemice și 309 în țări non-endemice.⁽⁵⁾
- în România ultimul caz de poliomielită a fost raportat în anul 1992.

Transmitere

- sursa de virus este strict umană (bolnavi cu forme clinice, dar mai ales cei cu infecții inaparente) pot disemina virusul în urma replicării în faringe și la nivelul tractului gastro-intestinal, încă de la începutul bolii, pe o perioadă de 2-4 săptămâni.⁽²⁾
- calea de transmitere principală este cea enterală.⁽³⁾
- transmiterea se poate face și pe cale respiratorie, prin intermediul picăturilor Flügge, sau prin contact direct, ori indirect, prin vehicularea la distanță a virusului prin intermediul particulelor septice, al apei sau al alimentelor contaminate.⁽²⁾
- receptivitatea este generală, dar numai 5% dintre infecții sunt simptomatice.
- există posibilitatea de transmitere transplacentară și prin laptele matern a unor anticorpi prin care sugarii pot beneficia de protecție până la vârsta de 4-6 luni.⁽²⁾
- în etapa prevaccinală îmbunătățirea igienei a permis limitarea expunerii^(2,3) și a dus la creșterea vârstei pentru producerea primoinfecției.⁽²⁾
- după introducerea vaccinării cu vaccin polio inactivat (VPI), în 1955^(2,3), incidența bolii a scăzut semnificativ.
- declinul a continuat după introducerea vaccinului polio viu atenuat cu administrare orală (VPO)^(2,3), în 1961.⁽²⁾

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 6-10 de zile, putând varia de la 3 la 35 de zile.^(2,3)

În perioada de invazie (prodromală) apar manifestări nespecifice ca febră, curbatură, asociate cu una sau mai multe dintre următoarele manifestări:

- respiratorii de tip catar superior, sugerând o viroză;^(2,3)
- digestive: greață, vărsături, dureri abdominale, constipație, mai rar diaree;⁽²⁾
- nervoase: iritabilitate, insomnie sau somnolență, cefalee, uneori pierderi ale reflexelor superficiale și intensificarea celor osteotendinoase, spasme și dureri musculare.^(2,12)

Până la 95% dintre toate infecțiile cu virusul poliomielitic sunt atipice sau asimptomatice.^(2,3)

Aproximativ 4-8% dintre infecțiile poliomielitice se manifestă nespecific, fără semne de afectare ale SNC. Această formă clinică este cunoscută sub numele de

poliomielită abortivă și se caracterizează prin recuperare completă în mai puțin de o săptămână.⁽²⁾

Meningita aseptică non-paralitică

- rigiditate musculară la nivelul mușchilor gâtului, latero-vertebrali și al membrilor inferioare, parestezii.
- poate apărea la câteva zile după prodrom la un procent de 1-2% dintre cazurile de infecție.
- simptomele durează 2-10 zile, urmate de recuperare completă.⁽²⁾

La copii prodromul poate fi bifazic, cu simptome minore inițiale, urmate la o săptămână de apariția simptomelor majore.^(2,12)

Mai puțin de 1% din toate cazurile de infecție evoluează către poliomielită.

- caracterizată prin paralizie acută flască.^(2,3)
- simptomele paralitice încep la 1-10 zile după prodrom și progresează timp de 2-3 zile către paralizie flască (PAF), cu diminuarea reflexelor tendinoase profunde, atinge un platou timp de zile sau săptămâni, după care forța musculară începe să revină.
- paralizia este de obicei asimetrică și afectează predominant membrele inferioare.^(2,3)
- pacienții nu vor suferi pierderi senzoriale^(2,3) sau modificări ale stării de conștiință.
- multe persoane cu poliomielită paralică recuperează prin revenirea la diverse grade a funcției musculare.⁽²⁾
- mai pot apărea: retenție urinară, constipație, distensie abdominală.⁽¹²⁾

Diagnostic

- virusul poate fi izolat din scaunul sau faringele persoanei cu poliomielită; rar din lichidul cefalorahidian (LCR).
- anticorpii apar precoce în cursul bolii, atât în sânge, cât și la nivel de mucoasă gastro-intestinală (Ig A).^(2,3,4)

Complicații

- **Complicații:**
 - paralizii permanente cu atrofia musculară;
 - paralizia bulbară;
 - paralizia musculaturii toracice cu afectare respiratorie;
 - afectarea măduvei spinării cu colaps circulator;
 - sindrom postpoliomielitic.

- persistența paraliziei și diformitățile sunt sechelele comune ale poliomielitei.^(2,12)
- paralizia bulbară manifestată prin: disfagie, disfonie, dificultăți în eliminarea secrețiilor, regurgitații, pneumonie de aspirație.^(4,12)
- paralizia musculaturii toracice sau afectarea nervilor frenici și intercostali poate duce la afectare respiratorie, edem pulmonar, embolie pulmonară, pneumonie, atelectazie.^(3,4,12)
- afectarea măduvei spinării poate duce la colaps circulator.⁽⁴⁾ Mortalitatea este de 2-5% dintre cazurile de boală la copii.⁽²⁾

- sindromul postpoliomielitic poate apărea la 20-40 de ani după episodul paralitic inițial și se manifestă prin: slăbiciune, oboseală, fasciculații, durere, atrofia adițională a musculaturii implicată în episodul inițial.⁽⁴⁾

Tratament

- tratamentul este suportiv și include analgezice pentru a diminua durerile și spasmele.
- căldura locală poate reduce spasmul și durerea musculară. Se pot aplica: susținere respiratorie, ventilație mecanică și traheostomie de necesitate.
- monitorizarea și menținerea adecvată a presiunii arteriale, mai ales la pacienții cu paralizie bulbară.
- forma paralică poate necesita repaus prelungit la pat, urmat de tratament de recuperare: fizioterapie, protezare, chirurgie corectivă.⁽¹²⁾

Profilaxie

Vaccinul poliomielitic inactivat (IPV) conține toate cele 3 serotipuri de virus polio.

- **vaccinul IPV** are o eficiență crescută în asigurarea imunității specifice și a protecției împotriva poliomielitei paralitice. Cel puțin 99% dintre persoanele vaccinate sunt imune după trei doze. Apărarea împotriva bolii paralitice se corelează cu prezența de anticorpi în titruri protectoare. Durata de timp în care anticorpii persistă nu este cunoscută cu certitudine.⁽²⁾
- studiile au arătat că seroconversia după 3 doze atât pentru IPV, cât și pentru OPV este de aproape 100% pentru toate cele trei serotipuri conținute în vaccin.⁽²⁾

IPV se utilizează în majoritatea țărilor industrializate, iar OPV în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare, inclusiv în cele cu endemicitate crescută.⁽⁴⁾

Schema de vaccinare.

- o serie primară de IPV constă din trei doze administrate concomitent cu vaccinurile corespunzătoare vârstei.^(2,4)
- prima doză poate fi administrată de la vârsta de 6 săptămâni, dar este de obicei recomandată la 2 luni, urmată de a doua doză la 4 luni de viață și ce-a de-a treia la vârsta de 6-18 luni.
- intervalul recomandat între dozele din seria primară de imunizare este de 2 luni.
- cu toate acestea, în cazul în care este nevoie de protecție accelerată, intervalul minim între fiecare dintre primele 3 doze de IPV este 4 săptămâni.⁽²⁾
- când este utilizat vaccinul combinat DTaP-IPV/Hib sau DTaP-VHB-IPV/Hib, schema cuprinde 4 doze la 2, 4, 6 și 12-18 luni. Acestea se pot administra până la vârsta de 36 luni.^(13,14,15)

Schema de vaccinare^(15*)

Doze DTaP-VPI	Vârsta	Interval
1	2 luni	
2	4 luni	2 luni
3	6 luni	2 luni
4	12 luni	6 luni
5	6 ani	5 ani

*vezi anexa 1

- **Contraindicații:**
 - reacții alergice la componentele vaccinale sau la doze anterioare;
 - afecțiuni moderate/severe.
- **Reacții adverse:**
 - eritem, indurație, durere la locul administrării, febră.

- recomandările naționale menționează o doză de rapel la vârsta de 6 ani, concomitent cu componentele DTaP.⁽¹⁶⁾

Contraindicații și precauții:

- reacția alergică severă (anafilaxie) la o componentă din vaccin sau la o administrare anterioară.
- deoarece IPV conține urme de streptomicină, neomicină și polimixină B ^(2,3) există posibilitatea reacțiilor alergice la persoanele sensibile la aceste antibiotice. Persoanele cu alergii care nu sunt anafilactice, cum ar fi dermatita de contact, pot fi vaccinate.
- boala acută moderată sau severă este o măsură de precauție pentru administrarea de IPV.⁽²⁾
- alăptarea nu interferează cu imunizarea împotriva poliomielitei cu IPV.⁽²⁾
- vaccinul inactivat poate fi administrat inclusiv la copilul cu diaree, dacă aceasta nu este în contextul unei forme acute, infecțioase.
- afecțiuni minore ale căilor respiratorii superioare, reacții locale ușoare până la moderate la o doză anterioară de vaccin sau terapia antimicrobiană nu reprezintă contraindicații pentru vaccinare cu IPV.⁽²⁾

Reacții adverse:

- IPV este unul dintre cele mai sigure vaccinuri utilizate pentru vaccinarea de rutină, singur sau în combinații.⁽³⁾
- poate fi asociat cu efecte locale minore (durere, roșeață, indurație)^(2,3)

Recomandări:

- IPV se administrează intramuscular sau subcutanat.⁽¹⁷⁾
- vaccinul trebuie transportat și conservat la 2-8°C.^(2,3)

Probleme actuale

- În 1988 Organizația Mondială a Sănătății a adoptat la nivel mondial obiectivul de eradicare a poliomielitei până în 2000. Deși acest obiectiv nu a fost realizat, progrese semnificative au fost realizate. Numeroase zone ale lumii sunt declarate în prezent „zone libere” de poliomielită.⁽²⁾
- OMS recomandă ca toți copiii la nivel mondial să fie imunizați împotriva poliomielitei, și fiecare țară ar trebui să realizeze și să mențină niveluri ridicate de acoperire vaccinală.⁽³⁾
- România a introdus VPI începând cu anul 2008.

Definiție

Haemophilus influenzae este un cocobacil gram-negativ, ce colonizează în mod obișnuit tractul respirator la om și care poate cauza infecții severe în special în rândul sugarilor.^(1,2,3) Infecțiile cu *H.influenzae* pot fi prevenite prin vaccinare. Anterior vaccinării, Hib a fost cauza principală a meningitei bacteriene și a altor boli invazive la copii sub 5 ani și mai ales la cei sub 18 luni.^(2,3)

Agentul etiologic

- în 1930 Margaret Pittman a demonstrat ca *H. Influenzae* poate fi izolat în 2 forme: încapsulat și neîncapsulat.
- au fost identificate 6 tipuri capsulare distincte (a-f) și s-a observat că în toate probele umane (sânge, LCR) a fost izolat tipul b.
- la exterior *H. influenzae* este compus din poliribozil-ribitol-fosfat (PRP), un polizaharid cu rol antigenic, responsabil de virulență.^(1,3,4)
- peste 95% dintre bolile invazive (meningită, pneumonie, bacteriemie, epiglotită, septicemie, celulită, infecții osteoarticulare) erau provocate de tipul *b* din toate tipurile de *H. influenzae*, anterior introducerii vaccinării.⁽⁴⁾

- *H. influenzae* are 2 forme: încapsulat (a-f) și neîncapsulat.
- *Boala determinată de Hib este răspândită la nivel mondial.*
- *Frecvent determină boală invazivă:*
 - meningită;
 - septicemie.
- *Alte localizări ale infecției:*
 - pneumonie;
 - epiglotită;
 - otită medie;
 - artrită;
 - celulită.

Transmiterea

- bolnavii și purtătorii simptomatici sau asimptomatici sunt surse de agent patogen, care nu poate supraviețui în mediu sau pe suprafețe.
- *H. influenzae* poate fi prezent în nasofaringe luni de zile, în absența simptomelor.
- *Haemophilus nontipabil* este, de asemenea, regăsit în tractul respirator uman^(1,5)
- transmiterea este respiratorie, prin picături Flügge^(1,3,5).
- deși potențialul contagios este scăzut, aglomerările sau contactul intrafamiliar (frați mai mari) cu un bolnav pot duce la apariția focarelor epidemice de infecție sau la o transmitere secundară.

Particularități privind susceptibilitatea și protecția față de infecție

- la anumite persoane susceptibile sau cu infecții virale asociate poate cauza boală invazivă prin diseminarea bacteriei pe cale sanguină către diverse organe în mod normal sterile, precum meningele.^(3,5)
- sensibilitatea la infecție depinde de vârstă, fiind frecvent întâlnită sub 5 ani și rară peste această vârstă.^(1,2,5) Alți factori ce pot crește susceptibilitatea pentru infecții invazive cu Hib sunt: deficitul imune, bolile maligne mai ales în timpul chimioterapiei și sexul masculin.

- protecția pasivă limitată poate fi asigurată de anticorpii materni dobândiți transplacentar sau prin alimentație la sân, doar în primele 6 luni de viață.⁽⁵⁾
- rata maximă de atac a infecției cu *H.influenzae* tip *b* (Hib) a fost înregistrată la vârsta de 6-7 luni de viață, scăzând ulterior, probabil, prin dobândirea imunității naturale. Anticorpii împotriva polizaharidului capsular, PRP, oferă protecție împotriva bolii invazive.^(1,3)
- deși nu se cunoaște pragul exact corelat cu protecția, un titru de 1 μg/ml măsurat la 3 săptămâni după vaccinare cu vaccin polizaharidic neconjugat a fost corelat cu protecția pe termen lung împotriva bolii invazive.⁽⁵⁾
- pragul protectiv determinat de vaccinurile polizaharidice Hib conjugate este estimat a fi de 0,15 μg/ml.

Date epidemiologice

Boala trebuie raportată obligatoriu către departamentele de sănătate publică^(1,3,5)

- boala determinată de Hib este răspândită la nivel mondial.^(3,5)
- prezintă o anumită sezonalitate cu 2 vârfuri, septembrie-decembrie și martie-mai.⁽⁵⁾
- OMS estimează că *Haemophilus influenzae b* (Hib) cauzează aproximativ 3 milioane de cazuri severe de infecție și 386.000 decese la copii, în fiecare an.⁽³⁾
- în anul 2010, la nivel mondial au fost raportate 10.983 cazuri noi de meningită cauzată de Hib.⁽⁶⁾
- în 2011 s-au înregistrat 8.298 de cazuri la nivel mondial, cu următoarea distribuție pe regiuni OMS: AFR – 5.921 cazuri, AMR -191, EMR – 2062, EUR – 82, SEAR – 22 și WPR – 20 de cazuri noi de infecție cu Hib.⁽⁶⁾
- în anul 2009, în Europa, infecția cu *Haemophilus influenzae* (toate serotipurile) a produs o incidență de 0,39/100.000 locuitori (2.016 cazuri confirmate). Cea mai mare rată a fost raportată de Suedia (1,58/100.000 locuitori) și Norvegia (1,48/100.000), urmate de Marea Britanie (1,21/100.000) și Irlanda (0,97/100.000). Cele mai multe cazuri au fost identificate la copiii sub 5 ani (1,3/100.000) și la vârstnici peste 65 ani (1/100.000).⁽⁷⁾
- în 2009, în România, au fost înregistrate 22 cazuri de infecții cu *Haemophilus influenzae* (toate serotipurile) (0,10/100.000 locuitori).⁽⁷⁾
- în 2010, în România, au fost raportate 16 cazuri noi de infecție cu Hib, iar în 2011 – 5 cazuri.⁽⁶⁾
- anterior introducerii vaccinării, 60% dintre bolile invazive apăreau la copiii sub 12 luni, atingând un vârf la vârsta de 6-11 luni.

Tablou clinic

Infecția poate afecta multe sisteme și organe. Cele mai comune tipuri de boală invazivă sunt: meningita și septicemia. Alte localizări ale infecției: pneumonia, epiglotita, otita medie, artrita și celulita.^(1,2,3,5,7)

Meningita

- este cea mai frecventă manifestare clinică a bolii invazive^(1,5)
- înaintea introducerii vaccinării reprezenta 50-65% dintre cazuri^(4,5)
- semne sugestive: febra, afectarea stării de conștiență, convulsii, semne de iritație meningeală
- mortalitatea este de 2-5% chiar după instituirea tratamentului antibiotic⁽⁵⁾
- surditatea reprezintă o complicație întâlnită la 15-30% dintre supraviețuitori⁽⁵⁾

Septicemia – formă extrem de severă a infecției produsă prin prezenta bacililor în circulație; aceștia vor duce la determinări septice secundare, în diverse organe interne.

Epiglotita – infecție a epiglotei cu inflamarea țesutului de la nivelul laringelui ce poate pune viața în pericol prin obstrucția căilor respiratorii^(1,3,5).

Artrita septică, celulita (cap, față, gât) și **pneumonia** (localizată sau asociată cu empiem) pot fi manifestări izolate sau secundare în cadrul bolii invazive^(1,3,12)

Osteomielite și pericardita sunt forme mai puțin comune^(1,3,5).

Otita medie și bronșita acută sunt cauzate în general de *Haemophilus nontipabil*, care poate produce și boli invazive.^(1,5)

Doar 5-10% dintre tulpinile care determină otita medie sunt reprezentate de Hib. *Haemophilus nontipabil* este o cauză comună de infecții la nivelul urechii medii la copii și bronșita la adulți/răspunzător de exacerbările din BPOC.^(1,5)

Diagnostic

Se face de obicei prin cultura din LCR, sânge, lichid pleural, aspirat otic.^(1,3,5)

- toate tulpinile izolate în special de la copii sub 15 ani trebuie serotipate.⁽⁵⁾
- această procedură poate identifica serotipul *b*, care este singurul prevenibil prin vaccinare.^(1,5)
- serotiparea se face de către un laborator de referință sau un laborator specializat al departamentului de sănătate publică din fiecare țară.⁽⁵⁾

Complicații

- chiar și cu tratament antibiotic adecvat, instituit timpuriu, între 3 și 20% dintre pacienții cu meningită determinată de Hib mor.
- sechele neurologice severe pot fi observate la 30-40% dintre supraviețuitori.⁽³⁾

Tratament

Bolile invazive determinate de Hib impun spitalizarea.

- tratamentul antibiotic trebuie început imediat, cu antibiotice din clasa cefalosporinelor de generația III sau combinații cu ampicilină, pentru 10 zile^(1,5)

- *Bolile invazive determinate de Hib impun spitalizare.*
- *Pot fi prevenite prin vaccinare.*
- *Vaccinul conține polizaharidul de suprafață al serotipului b conjugat cu o proteină transportoare, toxoidul tetanic, care-l face mult mai eficient în declanșarea unui răspuns imun dependent de limfocitul T, mult mai eficient.*

- terapia cu corticoizi poate reduce sechelele neurologice, prin reducerea edemului cerebral în cazul meningitei determinată de *H. Influenzae*.⁽¹⁾
- foarte importantă este și terapia de susținere, cu menținerea unei oxigenări și perfuzii adecvate.^(1,5)

Anterior introducerii vaccinării, 60% dintre bolile invazive apăreau la copii sub 12 luni, atingând un vârf la vârsta de 6-11 luni. ⁽⁵⁾

Imunoprofilaxie

Vaccinul este constituit din polizaharidul de suprafață al serotipului *b* (poliribozil-ribitol-fosfat) conjugat cu o proteină transportoare, toxoidul tetanic, care-l face mult mai eficient în declanșarea unui răspuns imun limfocit T dependent, mult mai competent. ^(1,3,5)

- vaccinul poate fi administrat de la vârsta de 6 săptămâni de viață^(3,8) într-o serie primară de 2 sau 3 doze.^(5,8,9)

Schema de vaccinare⁽¹³⁾

Doze DTaP-VPI-Hib	Vârsta	Interval
1	2 luni	
2	4 luni	2 luni
3	6 luni	2 luni
4	12 luni	6 luni

- **Contraindicații:**
 - reacții alergice la componentele vaccinale sau la doze anterioare;
 - afecțiuni moderate/severe;
 - vaccinurile conjugate Hib nu trebuie administrate sub 6 săptămâni de viață, datorită potențialului de dezvoltare a toleranței imunologice.
- **Reacții adverse:**
 - eritem, indurație, durere la locul administrării, febră, iritabilitate.

- eficacitatea clinică a fost estimată la 95-100%.^(5,8) De asemenea, este imunogen la grupele de risc (pacienți cu siclemie, leucemie, HIV, splenectomizați).^(1,3,5,8,9)
- aceeași schemă de vaccinare este recomandată tuturor nou-născuților, inclusiv prematurilor, constând într-o serie primară de 3 doze la 2, 4, 6 luni, urmată de rapel la 12 luni ^(5,8,9,10,11,12,13).
- intervalul minim între dozele din seria de imunizare primară poate fi de 1 lună.
- poate fi coadministrat cu toate celelalte vaccinuri specifice vârstei. ^(3,13)
- în țările industrializate o doză de rapel este recomandată la 12-18 luni.⁽³⁾
- copiii mai mari de 13 luni vor primi o singură doză ca vaccinare primară, urmată de o doză de rapel.^(5,8,9)
- copiii cu vârstă sub 24 luni care dezvoltă boală invazivă, trebuie considerați susceptibili și vaccinați în perioada imediat următoare convalescenței^(3,5,9), deoarece trecerea prin boală nu determină întotdeauna imunitate protectoare.⁽⁵⁾
- persoanele din grupele de risc pot fi vaccinate și la vârste mai mari dacă nu au fost vaccinate în copilărie.^(3,5,8,9)

Vaccinul Hib se prezintă și sub formă de combinații: DTaP-VPI/Hib sau DTaP-VHB-VPI/Hib^(1,3,5)

Contraindicații și precauții:

- reacția alergică severă (anafilaxie) la o componentă din vaccin sau la o administrare anterioară.

- vaccinarea trebuie amânată pentru copiii cu boli acute moderate sau severe.
- infecțiile ușoare ale tractului respirator nu sunt considerate contraindicații.
- vaccinurile conjugate Hib nu ar trebui administrate sub 6 săptămâni de viață, din cauza potențialului de dezvoltare a toleranței imunologice.^(5,8,11,12,13)

Reacții adverse:

- reacțiile locale sunt comune și tranzitorii, roșeață, durere, edem, eritem.
- se pot întâlni reacții sistemice cum ar fi febră și iritabilitate, pierderea apetitului, agitație.^(3,5,8,9)

Recomandări vaccinare:

- vaccinul se administrează intramuscular profund sau subcutanat la subiecții cu trombocitopenie.^(8,9)
- vaccinul trebuie păstrat la temperatura de 2-8°C.^(3,5,8,9)
- vaccinarea este singura măsură de sănătate publică, care poate duce rapid la scăderea incidenței bolii determinate de Hib, atât în țările industrializate, cât și în cele în curs de dezvoltare.⁽³⁾
- având în vedere siguranța și eficiența demonstrate, vaccinurile conjugate Hib ar trebui să fie incluse în toate programele de imunizare de rutină a sugarilor.⁽³⁾
- sistemele de supraveghere și raportare ar trebui, de asemenea, să fie funcționale în toate țările.⁽³⁾

Definiție

- **VHB afectează în principal ficatul, în contextul unei îmbolnăviri a întregului organism.**
- **VHB determină:**
 - hepatite acute;
 - hepatite cronice ale căror complicații pot fi:
 - ciroza hepatică;
 - carcinom hepatocelular.
- **Sugarii și copiii fac frecvent forme asimpotice.**
- **Vaccinarea este recomandată tuturor nou-născuților imediat la naștere.**

Este o boală specific umană și foarte contagioasă, cu afectarea principală a ficatului în contextul unei îmbolnăviri a întregului organism. Infecțiile cronice pot evolua spre ciroză hepatică sau spre carcinom hepato-celular⁽¹⁾. Infecția cu virusul hepatitic B poate fi prevenită prin vaccinare.

Agentul etiologic

- virusul hepatitei B (VHB) este de mici dimensiuni, cu un genom ADN circular dublu-catenar și numeroase componente antigenice, inclusiv AgHBs, AgHBc și AgHB_e^(1,2,3).
- VHB este relativ rezistent la condițiile de mediu și rămâne activ pentru mai mult de 7 zile pe diferite suprafețe, la temperatura camerei⁽¹⁾.

Mecanismele etiopatogenice

- Mai multe sisteme antigen-anticorp, bine definite, sunt asociate infecției cu VHB.
- AgHBs de suprafață poate fi identificat în ser la 30-60 de zile de la expunerea la VHB și persistă pentru perioade de timp variabile.
- AgHBs nu este infecțios, ci reprezintă un marker de infectivitate^(1,2).
- numai virusul complet (particula Dane) este infecțios⁽¹⁾.
- atunci când AgHBs este prezent în sânge, virusul este, de asemenea, prezent, iar persoana poate transmite virusul.
- în timpul replicării, VHB produce AgHBs în exces necesar pentru producerea de particule Dane⁽¹⁾.
- AgHBc este o nucleoproteină de capsidă nedetectabilă în ser prin tehnici convenționale, dar se poate detecta în țesutul hepatic al persoanelor cu hepatită acută sau cronică.
- AgHB_e, o proteină solubilă, care este detectată în ser la persoanele la care replicarea virală s-a produs și indică infecțiozitate crescută^(1,2).
- anticorpul anti-HBs se dezvoltă în timpul convalescenței după infecția acută cu VHB sau postvaccinare și indică instalarea imunității. Anticorpul anti-HBc indică infecția cu VHB la un interval de timp nedefinit în trecut. IgM anti-HBc indică infecția recentă cu VHB. Anticorpul anti-HBe devin detectabili atunci când AgHB_e este eliminat și perioada este asociată cu o infecțiozitate redusă^(1,2).

Date epidemiologice

Infecția cu VHB afectează doar organismul uman.

Se estimează ca aproximativ 2 miliarde de persoane din întreaga lume au fost infectate cu VHB, și mai mult de 350 de milioane de persoane au dezvoltat pe tot parcursul vieții infecții cronice^(1,2).

- hepatita virală B a devenit raportabilă în timpul anilor 1970, după ce testele serologice pentru a diferențierea diversele tipuri de hepatită au devenit disponibile pe scară largă⁽¹⁾.
- estimativ, între 1-1,25 milioane de persoane din Statele Unite ale Americii sunt cronic infectate cu VHB și între 5-8.000 persoane prezintă infecție cronică.⁽¹⁾

VHB determină hepatita acută, hepatita cronică, ciroza hepatică și 80% dintre carcinoamele hepatocelulare⁽¹⁾.

- **în anul 2009, în SUA**, au fost raportate 11.558 cazuri noi de HVB (incidența de 39,5/100.000 locuitori) din care la femei 5.080 cazuri, iar la bărbați – 6.468. La grupa de vârstă 0-14 ani s-au înregistrat 150 cazuri; la 15-24 ani – 1.120 cazuri; la 25-39 ani – 4.540 cazuri; 40-54 ani – 3.673 cazuri; iar la cei peste 54 ani – 2.074 cazuri.
- **în anul 1991**, în SUA a fost introdusă vaccinarea de rutină.
- în perioada 1990-2002, incidența HVB a scăzut de la 8,5/100.000 locuitori (21.102 total cazuri raportate) la 2,8/100.000 locuitori (8.064 total cazuri raportate).
- **în anul 2009**, Europa a raportat 5.837 cazuri noi confirmate, cu o incidență de 1,16/100.000 locuitori. Cele mai mari rate ale incidenței au fost înregistrate în Bulgaria (6,63), Letonia (5,44), Luxemburg (3,85) și Danemarca (3,10). Cele mai multe cazuri au fost raportate la grupa de vârstă 25-44 ani (49% din total) care a avut și cea mai mare incidență 2,03/100.000 locuitori, urmată de grupa 15-24 ani (1,7/100.000 locuitori).⁽⁴⁾
- **comparativ, înainte și după introducerea vaccinării în Europa**, în Germania, incidența HVB a scăzut de la 11 cazuri/100.000 locuitori în anul 1984 la 6-8/100.000 în 1988-1991. În Italia, s-a înregistrat o scădere importantă a incidenței HVB, din anul 1985, când s-a introdus vaccinarea de rutină, de la 12 cazuri/100.000 locuitori, la 5/100.000 în 1988-1991.
- **în România, în anul 2010**, au fost confirmate 506 cazuri noi, cu o incidență de 2,4/100.000 locuitori,⁽⁵⁾ iar în anul 2009 – 596 cazuri noi confirmate, cu o incidență de 2,77/100.000 locuitori.⁽⁶⁾
- **înainte de introducerea vaccinării de rutină în 1995⁽⁷⁾**, în România se raportau incidențe de 10-50/100.000 locuitori, ca de exemplu, în 1989 – 43/100.000 locuitori.

Transmitere

- virusul se transmite prin fluide și produse de sânge sau prin obiecte contaminate utilizate la consumatorii de droguri, tatuaje, piercing, acupunctură, instrumental chirurgical insuficient sterilizat, punții, dar și prin arsuri, contact sexual ^(1,2,3).
- transmiterea verticală, cât și cea perinatală de la mama AgHBs și AgHBe pozitivă la făt se realizează la 70-90% dintre copii, în lipsa profilaxiei post-expunere.

- riscul transmiterii este de 10% dacă mama este doar AgHBs pozitivă, dar 90% dintre acești sugari vor dezvolta infecții cronice ⁽¹⁾.
- persoanele cu infecție acută sau cronică cu VHB trebuie să fie considerate infecțioase în orice moment dacă AgHBs este prezent în sânge.
- atunci când simptomele sunt prezente la persoanele cu infecție acută Ag HBs poate fi găsit în sângele și fluidele corpului timp de 1-2 luni înainte și după debutul simptomelor ⁽¹⁾.

Tablou clinic

Formele asimptomatice de boală sunt mai frecvente la sugari și copii, comparativ cu adulții.

Cu toate acestea, aproximativ 50% dintre adulții care au infecții acute sunt asimptomatici. ⁽¹⁾

Incubația variază ca perioadă de la 60 la 150 de zile (în medie 90 de zile) ^(1,2,3).

Faza preicterică sau prodromală

- perioada de 3-10 zile de la simptomele inițiale până la debutul icterului.
- debutul este de obicei insidios cu afectarea stării generale, anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, febră, cefalee, mialgii, erupții cutanate, artralgii și artrită, urini hiperchrome începând de la 1-2 zile înainte de debutul icterului^(1,3).

Faza icterică are durată variabilă de la 1 la 3 săptămâni și se caracterizează prin astenie marcată, icter, hepatomegalie, la care uneori se asociază splenomegalie: scaunele sunt decolorate și urina hiperchromă^(1,3).

În convalescență, starea generală modificată și astenia pot persista timp de săptămâni sau luni, în timp ce restul simptomelor dispar progresiv.⁽¹⁾

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Markerii serologici de infecție cu VHB variază în funcție de tipul infecției, acută sau cronică. ^(1,2,3)

- **AgHBs** poate fi detectat de la 1-2 săptămâni după expunerea la VHB, până la 11-12 săptămâni și este testul cel mai frecvent utilizat pentru diagnosticarea infecției acute.
 - **Prezența AgHBs indică faptul că o persoană este contagioasă, indiferent dacă infecția este acută sau cronică** ^(1,2).
- **Ac anti-HBc** se dezvoltă în toate infecțiile cu VHB și apar la scurt timp după AgHBs în boala acută, indicând o infecție cu VHB la un moment dat în trecut.
 - Ac anti-HBc apar numai după infecția VHB și nu se dezvoltă la persoanele vaccinate.

- Anti-HBc persistă, în general, pentru toata viață, și nu sunt un marker serologic pentru infecție acută.
- Ig M anti-HBc apar rapid după contactarea infecției cu VHB și indică o infecție recentă. Pot fi detectați la 4-6 luni după debutul bolii, ca marker de infecție acută. Lipsa acestora și un test pozitiv AgHBs indică o infecție cronică. AgHBe este asociat cu replicarea virală și un risc mare de infecțiozitate^(1,2).
- **Prezența Ac anti-HBs** asigură protecție după infecția acută cu evoluție spre recuperare completă. Aceștia pot fi dobândiți în urma vaccinării sau prin administrare de imunoglobulină (IGHB). Metodele de detectare sunt diverse, iar titrul protector este de 10 UI/ml^(1,2).

Evoluție și complicații

Vindecarea: cele mai multe infecții acute cu VHB la adulți se vindecă complet, cu eliminarea AgHBs din sânge și producerea de anticorpi anti-HBs, cu crearea de imunitate la infecții cu acest tip de virus (nu există imunitate încrucișată față de alte serotipuri cum ar fi A sau C)⁽¹⁾.

Hepatita fulminantă apare în aproximativ 1-2% dintre formele acute, reprezentând o complicație extrem de severă, cu rată foarte crescută a mortalității.

Infecția cronică

- la adulți reprezintă aproximativ 5% dintre toate infecțiile acute VHB;
- peste 90% dintre copiii care dobândesc infecția cu VHB de la mamă, transplacental sau la naștere dezvoltă hepatită cronică;
- 30-50% dintre copiii care contactează VHB între 1 și 5 ani vor dezvolta infecție cronică.
- persoanele cu infecție cronică sunt adesea asimptomatice și pot să nu știe că au boala, însă pot contamina alte persoane.
- infecția cronică este responsabilă pentru *morbiditatea și mortalitatea* crescută determinate de VHB, *ciroză, insuficiență hepatică și carcinomul hepatocelular*⁽¹⁾
- aproximativ 25% dintre persoanele cu hepatită cronică mor prematur ca urmare a cirozei sau cancerului hepatic⁽¹⁾.
- riscul unei persoane cu infecție cronică de a dezvolta carcinom hepatocelular este de 12 până la 300 de ori mai mare, față de populația indemnă⁽¹⁾.

Tratament

- nu există tratament specific pentru infecția acută, doar tratament de susținere.^(1,3)
- interferonul este tratamentul actual pentru infecția cronică, avizat la adult și copil, dar rezultatele sunt dezamăgitoare, cu o rată de succes de 25-50% dintre cazuri.⁽¹⁾ Se utilizează, de asemenea, medicamente antiretrovirale în infecția

cronică.⁽³⁾ Ghidurile actuale includ, dintre medicamentele antiretrovirale, entecavirul, la pacienți cu vârsta peste 16 ani.

- persoanele infectate trebuie să respecte anumite reguli stricte pentru a preveni infectarea contactilor (nu donează sânge, nu împrumută obiecte personale – periuța de dinți etc. membrilor familiei).^(1,2,3)

Imunoprofilaxie

- strategia eficientă a fost recomandată în 1991 și include testarea prenatală a femeilor gravide pentru AgHBs pentru a identifica nou-născuții la risc și care potențial au nevoie de imunoprofilaxie post-expunere⁽¹⁾.
- deoarece testarea poate fi costisitoare, vaccinarea tuturor nou-născuților cu vaccin antihepatită virală B în România a dus la scăderea incidenței bolii; incidența raportată în 2010 de către Institutul Național de Sănătate Publică a fost de 2,4% și se înscrie într-o tendință ascendentă care se manifestă începând din anul 2002⁽⁵⁾.

Vaccinul antihepatită virală B (VHB) este dezvoltat pe baza AgHBs purificat, produs prin inginerie genetică; acesta nu poate determina boala, deoarece nu conține ADN viral cu potențial infecțios.

- sunt disponibile 2 formulări: pentru copii și adulți.
- după trei doze intramusculare de vaccin împotriva HVB, mai mult de 90% dintre adulții sănătoși și mai mult de 95% dintre sugari, copii și adolescenți dezvoltă răspunsuri adecvate demonstrabile prin titrurile protectoare de anticorpi^(1,2).
- vaccinul este 80-100% eficient în prevenirea infecției și a hepatitei clinice după o schemă completă de vaccinare.
- doza recomandată de vaccin este în funcție de vârstă.
- doze mai mari sau un număr crescut de doze sunt necesare pentru a induce răspunsul imun protector la hemodializați și la alte persoane imunocompromise^(1,2).
- după vaccinare memoria imună rămâne intactă pentru mai mult de 20 de ani atât la adulți, cât și copii, chiar dacă nivelurile de anticorpi sunt în scădere, protejând persoanele împotriva infecției cu VHB^(1,2).
- pentru adulți și copii cu sistemul imunitar normal nu sunt recomandate doze de rapel.
- testarea serologică pentru evaluarea răspunsului imun al persoanelor vaccinate nu este recomandată de rutină^(1,2).

Vaccinarea este recomandată tuturor nou-născuților, începând din maternitate^(1,2).

- **Schema de vaccinare pentru sugari și copii sub 15 ani**
 - 3 doze de vaccin pediatric (10 mcg) la vârsta de 0, 2 și 6 luni.

- **Sugarii născuți din mame AgHBs pozitive** vor primi o schemă accelerată
 - la 0,1,2 luni, cu rapel la 6-12 luni;^(1,2,3,8,9)
 - e foarte important ca vaccinul antihepatitic B să se efectueze în prima zi de viață și, de asemenea, copilul să primească imunoglobulină specifică anti B intramuscular. Doza este de 2 ml/100 UI sau 20-50 UI/kgc/doză, în ritm de 0,1 ml/kgc/oră în 10 minute, concomitent cu vaccinarea. Este recomandat ca prima doză să fie administrată în primele 12 ore după naștere, iar a doua doză la o lună de viață;
 - alăptarea la copiii proveniți din mamele AgHBs pozitive este permisă după ce nou-născutul a fost vaccinat antihepatită B și a primit și imunoglobulină specifică anti VHB la naștere.
- programele de vaccinare cu un interval de 2 luni între doze, conforme cu vaccinările recomandate în copilărie, s-au dovedit a determina răspunsuri adecvate în co-administrare și a asigura în același timp complianța pentru toate valențele vaccinale necesare a fi administrate la grupa respectivă de vârstă ^(1,2).
- nu este necesară reluarea schemei în cazul în care intervalul dintre doze a fost mai mare decât cel recomandat^(1,2).
- **Prematurii din mame AgHBs pozitive sau cu status necunoscut al infecției**
 - ar trebui să beneficieze de o imunoprofilaxie combinată: vaccin și imunoglobulină specifică (IGHB) într-un interval de 24 h de la naștere ^(1,2).
- **Prematurii născuți cu greutatea < 2.000 g** au un răspuns scăzut la administrarea vaccinului sub vârsta de 1 lună; cu toate acestea, la vârsta cronologică de 1 lună, indiferent de greutatea și vârsta gestațională de la naștere, prematurii pot răspunde similar nou-născuților la termen la vaccinarea anti-HVB^(1,2).

Vaccinurile combinate determină răspuns imun similar cu administrarea separată a componentelor^(1,2).

- vaccinul combinat se găsește în următoarea formulare DTaP-VHB-VPI/Hib, o combinație hexavalentă, aprobată pentru imunizare până la 36 de luni ⁽⁸⁾.
- vaccinarea de rutină este recomandată și în rândul copiilor și adolescenților până la 18 ani, în funcție de caracteristicile epidemiologice locale ^(1,2).
- nu este necesară reluarea schemei dacă intervalul între doze a fost mai mare decât cel recomandat.
- **grupele de risc la care este recomandată vaccinarea:**
 - cadrele medicale sau alți furnizori de servicii de sănătate;
 - studenții la medicină, potențialii contacti intrafamilial;
 - hemodializații și pacienții cu insuficiență renală;
 - călătorii în zone endemice ^(1,2,7,10).
- testarea serologică nu este recomandată de rutină după vaccinare, ci doar în cazul persoanelor cu risc (hemodializați, personal medical ce utilizează instrumentar, recomandat postexpunere pentru stabilirea conduitei), la 1-2 luni de la finalizarea schemei ^(1,2).

• **Vaccinurile combinate determină răspuns imun similar cu administrarea separată a componentelor**

• **Schema de vaccinare pentru sugari și copii sub 15 ani**

- 3 doze de vaccin pediatric (10 mcg) la vârsta de 0, 2 și 6 luni.

• **Sugarii născuți din mame AgHBs pozitive vor primi o schemă accelerată la 0,1,2 luni, cu rapel la 6-12 luni**

- unii pacienți pot să nu răspundă corespunzător la vaccinare, din cauza unor factori ce țin de vaccin (doza, schema, locul de administrare recomandat, intramuscular, în coapsă sau deltoid, în funcție de vârstă), de gazdă (vârsta peste 40 de ani, sexul masculin, obezitatea, fumatul, bolile cronice).
- administrarea suplimentară de 1 doză la aceste persoane poate produce un răspuns la 15-25% dintre persoane și la 30-50% dintre persoanele cărora li s-a administrat o schemă suplimentară de 3 doze.^(1,2)
- există însă, un procent de 5% de hiporespondenți; titrul de anticorpi produși este mic și greu detectabil sau trebuie testați pentru AgHBs (posibilă infecție cronică).^(1,2)
- protecția hiporespondenților va fi asigurată cu imunoglobulină specifică în caz de expunere și vor avea o conduită corespunzătoare de aplicare a măsurilor generale de prevenție în tot restul timpului.^(1,2)

- până la 60% din persoanele vaccinate prezintă o scădere a titrului de anticorpi, dar nu și protecție, la 9-15 ani de la vaccinare.^(1,2)
- copiii născuți din mame AgHBs- pozitive cărora li se administrează vaccin anti HVB (i.m.) și IGHB (i.m.0,5 ml) în locuri diferite, în 24 h după naștere, sunt între 85%-95% protejați împotriva infecției acute și cronice.⁽¹⁾
- vaccinul anti HVB administrat singur în primele 24 h după naștere este între 70%-95% eficient în prevenirea infecției perinatale.⁽¹⁾ Imunoglobulina administrată la naștere nu interferează cu administrarea altor vaccinuri la vârsta de 2 luni.
- când copilul nu primește IGHB la naștere, este important ca a doua doză de vaccin să fie administrată la vârsta de 1-2 luni.^(1,2)
- postexpunere, persoanele ar trebui să primească IGHB și vaccin anti HVB în termen de 24 h. Persoanele care nu sunt complet vaccinate trebuie să primească întreaga serie de vaccinare.^(1,2)

Schema de vaccinare^(1,3)

	Doza	Vârstă	Interval
Hep B maternitate	1	24 ore	
DTPa-VPI-Hib-Hep B	2	2 luni	2 luni
DTPa-VPI-Hib-Hep B	3	6 luni	4 luni

- **Contraindicații:**
 - reacții alergice la componentele vaccinale sau la doze anterioare
 - afecțiuni moderate/severe
- **Reacții adverse:**
 - durere la locul administrării, iritabilitate, cefalee, febră

Contraindicații și precauții:

- reacția alergică severă (anafilaxie) la o componentă vaccinală sau ca urmare a unei doze prealabile de vaccin împotriva hepatitei B este o contraindicație pentru doze suplimentare de vaccin. Astfel de reacții alergice sunt rare.^(1,2,3,4)
- persoanele cu boli acute moderate sau severe nu ar trebui să fie vaccinate decât la revenirea stării de sănătate. Cu toate acestea, boli minore, cum ar fi o infecție respiratorie superioară, nu reprezintă o contraindicație pentru vaccinare.^(1,2,8,9)

- vaccinul împotriva hepatitei B nu conține virusul viu, astfel încât poate fi utilizat la persoanele cu imunodeficiență. Cu toate acestea, răspunsul post vaccinal la aceste persoane poate să fie suboptimal.^(1,2,9)

Reacții adverse:

- cea mai frecventă reacție locală raportată este durerea înregistrată la 13-29% dintre adulți și 3-9% dintre copii.^(1,3)
- reacțiile sistemice sunt ușoare, cum ar fi oboseală, cefalee, iritabilitate și au fost raportate la 11-17% dintre adulți și 0-20% dintre copii.
- febră (pana la 37,7°C) a fost raportată la 1% dintre adulți și 0,4-6,4% la copii^(1,3)
- reacții sistemice grave și reacții alergice sunt raportate rar după vaccinul anti HVB.

Recomandări:

- vaccinurile anti HVB trebuie păstrate în frigider la 2-8°C, dar nu congelate.
- expunerea la îngheț distruge capacitatea imunogenă a vaccinului.^(1,8,9)

Definiție

Vaccinurile combinate care includ mai multe antigene în aceeași formulare sunt acum larg acceptate ca un mijloc eficient în asigurarea protecției împotriva mai multor boli, în același timp. Îmbunătățirea calității și modul convenabil de administrare a dus la utilizarea lor în cadrul practicii pediatrie de rutină.^(1,2) Există mai multe vaccinuri combinate utilizate astăzi pe scară largă, atât în programe naționale de imunizare, cât și în mediul medical privat.

Numărul tot mai mare de boli ale copilăriei pentru care vaccinarea activă este recomandată și necesară a condus la programe de vaccinare din ce în ce mai complexe. Vaccinurile combinate reprezintă un mijloc important de simplificare și îmbunătățire a acoperirii vaccinale.^(1,2) Dezvoltarea vaccinurilor pediatrie combinate, utilizate în prezent, a început pe „coloana vertebrală” a preparatului DTaP.

Experiență

Vaccinul hexavalent DTaP-VHB-VPI/Hib a fost autorizat în Europa în 2000 și reprezintă cea mai avansată tehnică de producere a vaccinurilor combinate. Experiența acumulată în 8-10 ani de la aprobarea vaccinului hexavalent (studii clinice publicate și date de supraveghere după punerea pe piață) a arătat că vaccinul este înalt imunogen și bine tolerat în programe de vaccinare diferite, precum și atunci când este administrat concomitent cu alte vaccinuri autorizate (ex: vaccinul pneumococic conjugat).^(1,3)

- deși majoritatea țărilor recomandă completarea schemei primare de vaccinare DTaP în primele 6 luni de viață (2-3-4 luni sau 2-4-6 luni), programele de vaccinare pot diferi semnificativ între țări.
- un număr de țări folosesc Programul Extins de Imunizare al OMS (PEI), 6, 10, 14 săptămâni de viață (Filipine și Africa de Sud), alții au adoptat schema 3-5-11 sau 3-5-12-luni (Italia și Suedia).
- majoritatea țărilor recomandă doze de rapel în al doilea an de viață.^(1,2,3,4)

Imunogenicitatea:

- în studii clinice, răspunsurile în anticorpi \geq titrurile prag, considerate a fi corelate cu protecția, au fost observate la majoritatea subiecților, indiferent de schema de administrare.
- la o lună după finalizarea schemei primare cu trei doze, în primele 6 luni de viață, ratele de seroprotecție au variat între 91,0% (57,4% prag anti-PRP \geq 1,0 g/ml) și 100% pentru difterie, tetanos, VHB, VPI și Hib, iar raportul ratelor de seroconversie/seropozitivitate a fost de 85,1-100% pentru antigenele pertussis.
- în mod similar, la o lună după administrarea unei doze de rapel în al doilea an de viață, ratele de seroprotecție au fost cuprinse între 96,8% și 100% pentru D,

T, VHB, VPI și Hib, și raportul seroconversie/seropozitivitate a fost de 86-100% pentru antigenele pertussis.^(1,3)

- studiul lui Heininger et al. a evidențiat persistența anticorpilor la copii de 4-6 ani, care au primit o doză de rapel de DTaP-VHB-VPI/Hib la 12-18 luni. Studiul a constatat că între 75 și 98,9% dintre copii au rămas protejați pentru D, T, VHB, VPI și Hib, în timp ce 34,5-98,9% au rămas seropozitivi pentru antigenele pertussis la 3,5-4 ani după doza de rapel.^(1,3,5)
- date recente demonstrează că la 7-9 ani de la vaccinarea cu patru doze de DTPa-HVB-PIV/Hib, 98,4% din subiecți răspund la o doză (anamnestică) suplimentară de vaccin anti HVB, prag anti-AgHBs ≥ 10 mUI/ml și 93,6% dintre subiecți au avut anti-AgHBs ≥ 100 mUI/ml, cu media geometrică a concentrațiilor (MGC), în creștere de aproximativ 100 de ori. Acest răspuns anamnestic este un indicator puternic de memorie imună la VHB care persistă timp de până la 6,5 ani după a patra doză de DTaP-HVB-VPI/Hib.^(1,3,6,7)
- Zinke și colab. au arătat că peste 99% dintre copii păstrează concentrații anti-PRP de cel puțin 0,15 $\mu\text{g/ml}$ la 7-9 ani după patru doze de DTaP-HVB-VPI/Hib.⁽⁷⁾

Eficacitatea în practică:

- în Germania, vaccinul anti *Haemphilus influenzae b* a fost introdus sub forma unui vaccin combinat DTaP în 1990. Studiile de eficacitate în practică pentru vaccinuri combinate cu componentă Hib, inclusiv vaccinuri hexavalente, au arătat că acestea sunt înalt eficiente în reducerea incidenței bolii invazive.
- eficacitatea vaccinurilor hexavalente împotriva bolii invazive cu Hib, în Germania, a fost raportată a fi de 90,4%, după terminarea programului complet de vaccinare primară, și 100% după rapel.⁽¹⁾
- vaccinarea Hib fără rapel a fost introdusă în Marea Britanie și Irlanda în 1992 în conformitate cu schema 2-3-4-luni și 2-4-6-luni. În Marea Britanie, un program de catch-up a fost introdus, de asemenea, pentru copiii sub vârsta de 4 ani. Deși ratele de boală inițial au scăzut rapid, o creștere a incidenței bolii determinate de Hib a fost observată în Marea Britanie în 1999 și a continuat în 2002, situație observată și în Irlanda. Dozele de rapel au fost ulterior recomandate.^(1,3)
- calitatea și dezvoltarea de anticorpi protectivi specifici anti Hib s-au dovedit a fi echivalente la subiecții care au primit vaccinarea primară și de rapel cu vaccinul anti Hib, administrat fie singur, fie ca parte a vaccinurilor combinate DTaP-HVB-VPI/Hib, sau alte combinații DTaP-Hib.^(1,3)

Siguranța și tolerabilitatea:

- siguranța DTaP-HVB-VPI/Hib a fost evaluată într-o gamă largă de programe de vaccinare primară și de rapel. În studiile clinice care au comparat DTaP-HVB-VPI/Hib cu diferite combinații DTaP sau DTPw (componenta pertussis celulară), sau atunci când a fost administrat concomitent cu alte vaccinuri, în conformitate

cu programele de imunizare primară din schemele de vaccinare de rutină (6-10-14 săptămâni, 2-3-4 luni, 2-4-6 luni, 3-4-5 luni, sau 3-5-11, 3-5-12 luni), o incidență scăzută a evenimentelor prin afectarea activităților zilnice normale, a fost raportată în primele 4 sau 8 zile după vaccinare.^(1,3)

- incidența reacțiilor adverse (RA) pentru schema de vaccinare primară a variat între 0 și 10% dintre dozele administrate. În toate studiile desfășurate tolerabilitatea a fost, în general, similară sau superioară cu cea a vaccinului de control.
- cele mai frecvente reacții raportate, în toate studiile cu DTaP-HVB-VPI/Hib publicate de la lansarea sa, au fost locale: durere la nivelul locului de administrare, roșeață și edem; sistemice: iritabilitate, somnolență și febră. Cele mai multe RA au fost ușoare și pasagere. Ca și în cazul altor vaccinuri DTaP, edemul extins la nivelul membrului unde s-a făcut administrarea a fost raportat după doze de rapel.^(1,3,4)
- mai mult de 28 de milioane de doze de DTaP-HVB-VPI/Hib au fost distribuite de la aprobarea în octombrie 2000 și până în 2008.⁽¹⁾ Cele mai frecvente 10 evenimente adverse raportate spontan la DTaP-HVB-VPI/Hib în conformitate cu baza de date de siguranță a producătorului, la nivel mondial, au fost raportate cu o frecvență între 0,7 și 5,9 la 100.000 de doze distribuite.⁽¹⁾
- studii restrânse cu DTaP-HVB-VPI/Hib au demonstrat că acesta este bine tolerat la nou-născuții prematuri, cu un răspuns imun în general bun la toate antigenele.^(8,9)

Impactul vaccinurilor combinate:

- vaccinurile combinate s-au dovedit a fi asociate cu o acoperire vaccinală crescută.
- într-un studiu efectuat în Germania, mai puțini copii care au primit vaccin monovalent au fost vaccinați la timp, comparativ cu cei care au primit vaccinuri combinate tetravalente, pentavalente și hexavalente (copii vaccinați cu vaccin Hib monovalent 13,3%, față de 39,1% cu vaccin hexavalent).⁽¹⁾
- într-un studiu retrospectiv efectuat la sugarii din SUA, ratele de acoperire cu vaccin combinat (vaccin pentavalent DTaP-HVB-VPI) au fost mai mari decât la cei care au primit aceleași componente antigenice în vaccinuri cu mai puține valențe.
- vaccinurile combinate oferă avantaje suplimentare în termeni de costuri de administrare și spații de stocare reduse.^(1,2,3)

Coadministrarea:

Administarea vaccinurilor combinate concomitent cu alte vaccinuri adaugă comoditate și complianță prin reducerea numărului de vizite la medic.

- studiile clinice au arătat că DTaP-HVB-VPI/Hib poate fi eficient și sigur când este administrat concomitent cu alte vaccinuri recomandate de rutină în

copilărie, cum ar fi vaccinurile pneumococic, meningococic, rujeolă-oreion-rubeolă-varicelă și anti-rotavirus.

- cercetările au arătat că administrarea concomitentă la sugari de DTaP-HVB-VPI/Hib cu vaccin rotavirus nu afectează răspunsul imun la oricare dintre antigenele administrate (studii efectuate în 6 țări europene).^(1,3,4) Ratele de seroprotecție sau seropozitivitate au variat între 92 și 99% la cei care au primit un vaccin DTaP și vaccin rotavirus, și între 91 și 100% la cei cu vaccin DTaP și placebo.^(1,3)

Vaccinurile combinate au devenit larg acceptate și utilizate în programele de vaccinare pediatrică, contribuind la îmbunătățirea respectării acestor programe de vaccinare.⁽¹⁾

Cu toate acestea, mulți părinți se tem în privința expunerii la mai multe antigene în același timp, prin administrarea unui vaccin combinat, și că acest lucru poate diminua sau supraîncărca sistemul imunitar al copiilor.

- sistemul imunitar, chiar și la sugarii mici, are capacitatea de a răspunde la un număr crescut de antigene în același timp;
- teoretic, fiecare copil ar putea să răspundă la „aproximativ 10.000 de vaccinuri, în orice moment”^(10,11)

Definiție

Infecția cu rotavirus este aproape universală, afectând majoritatea copiilor până la vârsta de 5 ani^(1,2,3,4,5). La nivel mondial, rotavirusul este responsabil de până la 500.000 de decese anual, secundare gastroenteritelor^(1,3,4,5).

- *Infecția cu rotavirus este universală, afectând majoritatea copiilor sub 5 ani.*
- *Rotavirusul este foarte stabil în mediu și de aceea extrem de contagioasă, determinând infecții digestive comunitare și nosocomiale.*
- *Prima infecție nu duce de obicei la imunitate permanentă.*
- *Până la vârsta de 5 ani, 4 din 5 copii vor avea un episod, 1 din 5 va vizita un serviciu medical, 1 din 65 va fi spitalizat pentru GERV.*
- *Prima infecție este cea mai severă:*
 - *scaune diareice numeroase;*
 - *vomă, uneori febră;*
 - *deshidratare severă.*
- *Rotavirusul este ușor detectabil în scaun.*

Agentul etiologic

- rotavirusul este un virus ARN dublu-catenar din familia *Reoviridae*, compus din trei structuri concentrice.
- învelișul exterior conține două proteine importante VP7 sau proteina- G și VP4, sau proteina-P. VP7 și VP4 definesc serotipurile virusului și au rol antigenic, determinând inducerea anticorpilor de neutralizare, care sunt, probabil, implicați în protecție.^(1,3,4)
- majoritatea cazurilor de gastroenterită cu rotavirus, la om, sunt determinate de tipul A.^(1,3,4) Există cel puțin 5 serotipuri de rotavirus care pot provoca diaree. La nivel global, serotipurile G1,G3, G4, G9, în asociere cu P [8], și G2 în asociere cu P [4], sunt cele mai frecvente cauze ale bolii rotvirale la om.^(3,4)

Mecanismele etiopatogenice

- **Prima infecție** nu duce de obicei la imunitate permanentă.
 - după o infecție naturală unică, 38% dintre copii sunt protejați împotriva oricărei infecții ulterioare cu rotavirus, 77% sunt protejați împotriva diareei, iar 87% sunt protejați împotriva diareei severe.
- **Reinfecțiile pot apărea la orice vârstă**; acestea conferă protecție progresiv mai mare și sunt, în general, mai puțin severe decât cea inițială.
 - infecțiile recurente cu rotavirus afectează persoanele de toate vârstele și sunt de obicei asimptomatice sau duc la diaree ușoară, care poate fi precedată sau însoțită de vărsături și febră de intensitate redusă.⁽¹⁾

Date epidemiologice

- rotavirusul este răspândit peste tot în lume, dar prevalența tulpinilor variază în funcție de zona geografică.
- sursa de agent patogen este omul bolnav care cantonează virusul în tractul gastro-intestinal și îl elimină prin scaun.
- transmiterea virusului se face atât prin contact direct, cât și prin obiecte contaminate (jucării și alte suprafețe de mediu contaminate) sau prin alte modalități (alimente și apă contaminate, secreții respiratorii).^(1,4)

- în zonele temperate, boala este mult mai răspândită toamna și iarna.^(1,3,4) Studiile referitoare la epidemiologia infecției cu rotavirus în Europa Centrală și de Est au arătat că gastroenterita cu rotavirus (GERV) este o boală comună asociată cu o morbiditate și mortalitate semnificative.⁽³⁾
- infecția cu rotavirus este foarte contagioasă, persoanele infectate eliminând cantități mari de virus în scaun începând cu 2 zile înainte de debutul diareei și până la 10 zile de la debutul simptomelor. Rotavirusul poate fi detectat în scaunul persoanelor cu imunodeficiență la mai mult de 30 de zile de la infectare. Răspândirea intrafamilială, în instituții, spitale, creșe, este comună.⁽¹⁾
- incidența infecției cu rotavirus este similară în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare, sugerând că igiena îmbunătățită nu este suficientă pentru a preveni contaminarea. Sugarii mai mici de 3 luni au risc relativ scăzut de infecție cu rotavirus, probabil din cauza anticorpilor transferați de la mamă și, eventual, datorită alăptării la sân. Incidența cea mai mare a bolii clinice este în rândul copiilor de la 3 la 35 luni.⁽¹⁾
- până la vârsta de 5 ani, 4 din 5 copii va avea un episod de GERV și, deși nu fiecare infecție cu rotavirus (inclusiv prima infecție) este simptomatică, 1 din 5 va vizita un serviciu medical și 1 din 65 de copii va fi spitalizat.⁽³⁾ Infecția cu rotavirus la adulți este, de obicei, asimptomatică, dar poate provoca boli diareice.
- 30-50% dintre toate spitalizările pentru gastroenterită din SUA la copiii sub 5 ani sunt datorate rotavirusului.⁽¹⁾
- din datele publicate, procentul mediu pentru spitalizare datorată GERV a fost disponibil de la opt țări din Europa Centrală și de Est și a variat de la 12% la 42% (Albania: 12%, Bosnia și Herțegovina: 24%, Cehia: 22%, Estonia: 26%; Ungaria: 24%, Polonia: 38,3%, România: 25% și Slovenia: 42%). În Polonia, costul de spitalizare pe episod a fost estimat în 2009 la 687,78 dolari SUA pentru GERV comunitară.⁽³⁾
- grupurile cu risc crescut pentru infecția cu rotavirus sunt copiii care frecventează creșe sau alte unități de îngrijire, copii spitalizați (infecții nosocomiale), părinții și cadrele care îngrijesc copilul în spitale, copii și adulți cu imunodeficiențe (imunodeficiențe combinate severe-SCID, HIV, transplant de măduvă osoasă)⁽¹⁾

Transmitere

- rotavirusul este foarte stabil în mediu, rezistent față de dezinfectanții uzuali și poate să persiste timp de săptămâni sau luni pe suprafețe sau obiecte contaminate.
- persoanele infectate elimină cantități mari de particule virale/g scaun; doza infectantă este foarte redusă, uneori de ordinul câtorva particule, ceea ce explică contagiozitatea foarte mare a virusului.
- transmiterea este în principal enterală, dar într-un număr mai mic de cazuri transmiterea poate fi și respiratorie.

Mecanismele patogenice

- ca urmare a pătrunderii pe cale enterală, virusul ajunge în epiteliul vilos al intestinului subțire, unde are loc replicarea la persoanele imunocompetente.
- infecția poate duce la scăderea absorbției intestinale de sodiu, glucoză și apă și la un nivel scăzut de lactază intestinală, fosfatază alcalină și de activitate a zaharazei, producând diareea izotonică.^(1,3,4)
- anticorpii serici anti-VP7 și anti-VP4 și cei de la nivelul mucoaselor sunt importanți pentru protecția împotriva bolii.
- imunitatea mediată celular deține un rol important în recuperarea după infecție și în protecție.^(1,3,4)

Tablou clinic

Perioada de incubație pentru diareea cu rotavirus este scurtă, de obicei de 1-3 zile, în medie 48 de ore^(1,4).

Manifestările clinice ale infecției sunt de gravitate variabilă, în funcție de rangul infecției^{1,4}:

- prima infecție după 3 luni de viață este în general cea mai severă, cu un număr mare de scaune diareice și vărsături ce determină deshidratarea severă. Până la $\frac{1}{5}$ dintre copiii infectați pot avea o temperatură mai mare de 39°C. Simptomele gastro-intestinale dispar în general în 3 până la 7 zile^(1,4).
- în cazul infecțiilor ulterioare boala poate fi asimptomatică sau poate cauza diaree apoasă cu evoluție autolimitată^(1,4).

Caracteristicile clinice și aspectul scaunelor în diareea cu rotavirus sunt nespecifice, ca urmare confirmarea necesită teste de laborator^(1,4).

Diagnostic

- metoda cea mai larg disponibilă pentru confirmarea infecției cu rotavirus este detectarea antigenului în scaun prin test imunoenzimatic (EIM).^(1,4)
- mai multe kituri comerciale de testare disponibile în prezent detectează un antigen comun al serotipurilor de rotavirusuri întâlnite la om. Aceste kituri sunt simple de utilizat, ieftine și foarte sensibile.
- alte tehnici (cum ar fi microscopia electronică, PCR, hibridizarea acidului nucleic, analiza secvenței genice și cultura) sunt utilizate în principal în cercetare.⁽¹⁾
- antigenul rotaviral poate fi identificat în serul pacienților la 3-7 zile de la debutul bolii, dar în prezent, testul de rutină pentru diagnostic se bazează în principal pe testarea probelor de scaun.^(1,4)

Evoluție și complicații

- infecția cu rotavirus la sugari și copii mici poate determina *diaree severă, deshidratare, dezechilibru electrolitic și acidoză metabolică*.

- copiii cu imunodeficiență congenitală sau afecțiuni ale măduvei osoase, transplant de organ, pot experimenta gastroenterite severe cu rotavirus sau forme prelungite de boală cu *anomalii în mai multe sisteme și organe, în special în rinichi și ficat.*^(1,4)

Tratament

- nu există tratament antiviral specific.⁽⁴⁾
- tratamentul este suportiv, prin administrarea soluțiilor de rehidratare orală sau intravenoasă, în funcție de severitatea cazului.^(1,5)
- dieta și medicația simptomatică (antipiretice), alături de administrarea suplimentelor de zinc, sunt măsuri adiacente în managementul bolii.⁽⁵⁾

Imunoprofilaxie

- deoarece imunitatea la proteinele G (VP7) sau P (VP4) a fost asociată cu protecția și recuperarea după boală, **vaccinurile anti-rotavirus** cu virusuri vii atenuate s-au dezvoltat pe baza proteinelor G sau G și P, asigurând protecție pentru serotipurile cel mai frecvent întâlnite la copiii sub 5 ani.
- vaccinul disponibil în România se găsește sub formă lichidă, conține tulpina umană G1P[8], viu atenuată, se administrează oral și asigură protecție pentru serotipurile circulante.⁽⁶⁾ Autorizat în 2006 și introdus pe piețele publice și private, până în septembrie 2011, vaccinul rotavirus uman a fost autorizat în 123 de țări din America, Europa, Australia, Africa și Asia, din care 27 l-au introdus în Programul Național de Imunizare.⁽⁷⁾

Eficacitate clinică:

- datele din studiile clinice arată că la 2 ani eficacitatea împotriva gastroenteritei cu rotavirus acută severă și împotriva spitalizării determinată de GERV, a fost de 90%, respectiv 96% în 6 țări din Europa, 96%, respectiv 100% în 3 țări din Asia, 81%, respectiv 83% în 11 țări din America Latină.⁽⁷⁾
- cinci studii controlate au evaluat eficacitatea vaccinului rotavirus uman, în practică, unul în El Salvador, două în Brazilia și două în Australia. O protecție semnificativă împotriva spitalizărilor asociate infecțiilor cu rotavirus a fost observată în patru dintre aceste studii, variind între 76-85%.^(3,5)

Schema de vaccinare:

- constă din 2 doze orale administrate la intervale minimum 4 săptămâni între doze sau concomitent cu vaccinurile recomandate pentru grupa de vârstă^(1,4,6,7)
- alăptarea nu pare să diminueze răspunsul imun determinat de vaccin.^(3,4)
 - sugarii care sunt alăptați la sân ar trebui să fie vaccinați la timp.⁽³⁾

- **Nu există tratament antiviral specific.**
- **Profilaxia se poate asigura cu vaccin rotavirus uman, oral, administrat sub forma unei scheme cu 2 doze.**
- **Vaccinul poate fi administrat concomitent cu vaccinurile combinate sau monovalente: DTaP-VPI-Hib-HepB, vaccinul pneumococic conjugat și vaccinul meningococic serogrup C conjugat.**
- **Recomandările ESPID/ESPGHAN(2):**
 - **vaccinarea anti-rotavirus să fie oferită tuturor copiilor sănătoși din Europa;**
 - **prima doză de vaccin să fie administrată la vârste cuprinse între 6 și 12 săptămâni și programul să fie completat până la vârsta de 6 luni.**

- există cel puțin 5 serotipuri de rotavirus care pot provoca diaree.
 - în plus, copiii pot experimenta mai multe episoade de diaree cu rotavirus, deoarece infecția inițială poate asigura numai imunitate parțială.⁽¹⁾

Contraindicații și precauții:

- este contraindicat pentru sugarii cunoscuți cu o reacție alergică severă (anafilactică) la o componentă vaccinală sau ca urmare a unei doze de vaccin administrată anterior.^(1,4,6,8) Copiii cu imunodeficiențe congenitale sau afecțiuni stem hematopoietice, transplant de organe solide dezvoltă uneori forme severe, prelungite, chiar fatale de gastroenterită cu rotavirus. Administrarea vaccinului anti-rotavirus la sugarii cu suspiciune sau diagnostic de imunodeficiență trebuie să fie bazată pe evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu⁽¹⁾
- vaccinul anti-rotavirus este contraindicat la sugari diagnosticați cu imunodeficiențe combinate severe (SCID).^(4,6)
- este contraindicat copiilor cu gastroenterită acută, moderată sau severă sau alte boli acute, și copiilor cu istoric de invaginație. Cu toate acestea, copiii cu afecțiuni acute ușoare pot fi vaccinați, în special în cazul în care întârzierea în vaccinare va contribui la deplasarea momentului administrării primei doze de vaccin după 15 săptămâni. Vaccinarea trebuie amânată la subiecții cu diaree sau vărsături.^(4,6,8)
- datele disponibile sugerează că sugarii cu istoric de invaginație ar putea fi la risc mai mare pentru un nou episod. De aceea, ca măsură de precauție, personalul medical trebuie să urmărească îndeaproape orice simptom indicând invaginație (dureri abdominale severe, vărsături persistente, melenă, meteorism și/sau febră). Părinții sau persoanele care îngrijesc copiii trebuie sfătuiți să raporteze prompt asemenea simptome.^(4,5,6)

Reacții adverse:

În studiile clinice cu vaccinuri anti-rotavirus, diferite reacții adverse au fost raportate în timpul celor 7 sau 8 zile de la vaccinare, inclusiv vărsături, diaree, iritabilitate și febră. Cu toate acestea, rata acestor simptome la copii vaccinați a fost similară cu rata la copii nevaccinați. Nu au fost raportate reacții adverse grave^(1,8)

Recomandări vaccinare:

- vaccinul poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate: DTaP-HVB-VPI/Hib, DTPc, DTaP, vaccinul anti-*Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul polio inactivat (VPI), vaccinul anti-hepatită virală B (HVB), vaccinul pneumococic conjugat și vaccinul meningococic serogrup C conjugat. În studiile clinice s-a demonstrat că răspunsurile imune și profilurile de siguranță ale vaccinurilor administrate nu au fost afectate.^(6,8)

- vaccinul anti-rotavirus trebuie păstrat la frigider la 2-8°C și protejat de lumină. Vaccinul nu trebuie congelat. Perioada de valabilitate în cazul depozitării corespunzătoare este de 36 luni.^(4,6)
- OMS recomandă ca vaccinarea anti-rotavirus să fie inclusă în toate programele naționale de imunizare, mai ales în țările în care decesele prin diaree reprezintă $\geq 10\%$ din mortalitatea infantilă la copii sub 5 ani.⁽⁵⁾ Este recomandat ca cele 2 doze de vaccin să fie administrate concomitent cu primele 2 doze de DTP. Acest lucru asigură maximă imunizare și reduce potențialul depășirii vârstei recomandate pentru administrare.⁽⁵⁾
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă vaccinarea de rutină a tuturor copiilor fără o contraindicație certă. Vârsta minimă pentru vaccinare este de 6 săptămâni, iar cea maximă este de 6 luni. Selectarea schemei de vaccinare poate depinde și de complexitatea și complianța la administrare.⁽¹⁾
- Recomandările ESPID/ESPGHAN pentru vaccinarea anti-rotavirus în Europa, publicate în mai 2008 menționează:
 - se recomandă ca vaccinarea anti-rotavirus să fie oferită tuturor copiilor sănătoși în Europa;
 - se recomandă ca prima doză de vaccin să fie administrată la vârste cuprinse între 6 și 12 săptămâni și programul să fie completat până la vârsta de 6 luni.⁽²⁾

Luând în considerare toate aceste evidențe și recomandări, Societatea Română de Pediatrie recomandă utilizarea vaccinului rotavirus uman pentru toți nou-născuții eligibili, în conformitate cu recomandările internaționale și rezumatul caracteristicilor produsului la nivel european.

Gastroenterita cu rotavirus nu este o boală raportabilă, testarea pentru infecția cu rotavirus nu este întotdeauna efectuată atunci când un copil se prezintă în sistemul medical pentru gastroenterită acută. La nivel local programele de supraveghere de tip santinelă ar putea fi folosite pentru a monitoriza impactul bolii și al programelor de vaccinare.^(1,4)

Definiție

Streptococcus pneumoniae se găsește în flora normală orofaringiană a majorității populației, dar poate deveni și principalul agent patogen al infecțiilor pneumococice invazive și non-invazive la copii sau adulți^(1,2). Infecțiile pneumococice invazive: meningita și bacteriemia (septicemia), dar și o parte dintre pneumoniile pneumococice; manifestările non-invazive includ otita medie, sinuzita, pneumonia și bronșita. Aproximativ 80% dintre pneumoniile bacteriene sunt determinate de pneumococ.

Eforturile de a dezvolta vaccinuri eficiente anti-pneumococice au început din 1911. Cu toate acestea, apariția penicilinei în 1940 a dus la scăderea interesului în dezvoltare unui vaccin, până când a fost observat că mulți pacienți mureau încă, sub tratament cu antibiotice⁽¹⁾ în mod special în cazul pneumococului, rezistența la antibiotice (beta-lactami și macrolide) este într-o creștere îngrijorătoare la nivel mondial, de aceea vaccinarea reprezintă la ora actuală soluția optimă de profilaxie.⁽³⁾ În prezent există mai multe tipuri de vaccinuri anti-pneumococ, destinate profilaxiei infecțiilor cu *S. pneumoniae* la diferite vârste.

- *Pneumococul este un germene comun al căilor respiratorii.*
- *Poate determina boli invazive:*
 - meningită;
 - pneumonie însoțită de bacteriemie;
 - bacteriemie/septicemie.
- *și non-invazive:*
 - otita medie;
 - sinuzita;
 - pneumonie;
 - bronșita.
- *Diagnosticul de certitudine de infecție cu *S. pneumoniae* se bazează pe izolarea microorganismului din sânge sau din alte sedii din organism, în mod normal sterile.*

Agentul etiologic

- *Streptococcus pneumoniae* este o bacterie Gram pozitivă, facultativ anaerobă, dispusă în perechi (diplococ) sau sub formă de lanțuri.
- unii pneumococi sunt încapsulați, iar capsula este compusă din polizaharide complexe.
- polizaharidele capsulare sunt baza primară pentru patogenitatea microorganismului și pentru clasificarea în mai multe serotipuri.^(1,4,5,6)
- au fost identificate 91 de serotipuri⁽²⁾, pe baza reacției lor cu antiseruri specifice pentru polizaharidul capsular.^(1,4,5,6)
- anticorpii dezvoltați împotriva unor polizaharide capsulare pneumococice pot reacționa încrucișat cu tipuri conexe, oferind protecție împotriva unor serotipuri suplimentare.^(1,3,6,7)
- cele mai multe serotipuri de *S. pneumoniae* provoacă boli grave, dar numai câteva serotipuri produc majoritatea infecțiilor pneumococice.^(1,5,8)
- pneumococul este un germene comun al căilor respiratorii și poate fi izolat din nasofaringe la 5-70% dintre adulții sănătoși.^(1,11) Rata de portaj variază în funcție de manifestări (asimptomatice), vârstă, mediu, precum și de prezența unei infecții a căilor respiratorii superioare.^(1,2,9)
- la sugari și copii rata de portaj variază între 27% în țările dezvoltate și 85% în țările în curs de dezvoltare.⁽²⁾
- în școli și colectivități sociale de îngrijire a copilului, 27-58% dintre elevi și rezidenți pot fi purtători. Durata de portaj variază și este în general mai mare la copii decât la adulți.^(1,4)

Date epidemiologice

- boala invazivă pneumococică cuprinde bacteriemia, meningita sau alte infecții ale țesuturilor în mod normal sterile.^(1,3)
- incidența globală a bolii pneumococice invazive variază foarte mult în funcție de grupa de vârstă. Cele mai ridicate rate de boli invazive pneumococice apar în rândul copiilor mici, în special cei sub 2 ani și în rândul persoanelor peste 65 de ani.^(1,2,4,11)
- în SUA datele sistemului de supraveghere sugerează că utilizarea vaccinului pneumococic conjugat a avut un impact major asupra incidenței bolii invazive în rândul copiilor mai mici de 5 ani, scăzând de la aproximativ 99 de cazuri/100.000 locuitori în 1998-1999 la 21 de cazuri/100.000 locuitori în 2008⁽¹⁾
- în anul 2009, la nivel mondial, au fost raportate 14,5 milioane cazuri de infecții cu pneumococ și 735.000 decese la copiii HIV negativi, cu vârsta < 5 ani, dintre care 19% în India care, împreună cu alte 5 țări (Nigeria, Etiopia, Congo, Afganistan, China) au totalizat mai mult de 50% dintre decese.⁽¹²⁾
- în anul 2009, Europa a raportat 14.272 cazuri confirmate, cu o incidență de 4,3/100.000 locuitori. Cele mai mari rate ale incidenței – Belgia (19), Suedia (17), Norvegia (16), Finlanda (16), Slovenia (12). Cea mai mică incidență – Olanda (0,21). Rata incidenței la bărbați – ușor crescută (4,61) față de cea la femei (3,96), cu un raport B/F – 1,16: 1. Cele mai afectate grupe de vârstă – copiii < 5 ani (6,57) și vârstnicii > 64 ani (9,84).⁽¹⁰⁾
- în anul 2009, în România s-au raportat 122 de cazuri confirmate, cu o incidență de 0,57/100.000 de locuitori.⁽¹⁰⁾

Transmitere

- boala pneumococică este răspândită în întreaga lume.^(1,2) *S. pneumoniae* este un agent patogen specific uman; sursa de pneumococ este reprezentată de omul ce prezintă colonizarea microorganismului la nivelul nazofaringelui.
- transmiterea *S. pneumoniae* apare ca rezultat al contactului direct, prin intermediul picăturilor Flügge și prin autoinoculare la persoanele la care bacteriile sunt prezente în tractul lor respirator superior.^(1,2)
- transmiterea se poate produce atât timp cât microorganismul există în secrețiile respiratorii.
- infecțiile pneumococice sunt mai frecvente în timpul iernii și primăverii timpurii, când bolile respiratorii sunt mai răspândite.^(1,2)

Tablou clinic

Formele grave de boală invazivă, potențial amenințătoare de viață, cuprind: bacteremia/septicemia, meningita și, uneori, și pneumonia.^(1,2,4)

Bolile pneumococice la copii se manifestă prin:⁽¹³⁾

- **Bacteriemia**, fără localizare primară cunoscută a infecției, este cea mai comună formă de manifestare a bolii pneumococice invazive clinice, în rândul copiilor sub 2 ani, reprezentând aproximativ 70% din totalul bolilor invazive la această grupă de vârstă.⁽¹⁾ Singurele simptome care pot apărea la copii sunt febra și starea de rău.^(2,14)
- **Pneumonia însoțită de bacteriemie** reprezintă 12-16% dintre bolile pneumococice invazive în rândul copiilor sub 2 ani.⁽¹⁾
- Pneumococul este cauza frecventă a pneumoniei clasice comunitare.^(1,2,3)
 - mecanismul imunologic care facilitează apariția bolii la o persoană cu colonizare nasofaringiană nu este pe deplin cunoscut. Cu toate acestea, boala apare cel mai adesea atunci când există o condiție favorizantă, în special afecțiuni ale căilor respiratorii.
- perioada de incubație a pneumoniei pneumococice este scurtă, de aproximativ 1-3 zile. Debutul este brusc cu febră și frison, tuse, tahipnee, tahicardie, stare generală alterată. Din punct de vedere radiologic se prezintă de obicei ca pneumonie lobară.^(1,4,14)
- odată cu declinul infecțiilor invazive produse de Hib, *S. pneumoniae* a devenit cauza principală a **meningitei bacteriene** în rândul copiilor sub 5 ani, în SUA.^(1,15) Simptomele clinice, caracteristicile LCR și complicațiile neurologice sunt similare cu alte forme de meningite bacteriene. Simptomele pot include cefalee, letargie, vărsături, iritabilitate, febră, rigiditatea cefei, semne ale afectării nervilor cranieni, convulsii și comă.^(1,2) Copiii cu implant cohlear au risc crescut pentru meningită pneumococică.⁽¹⁾

Pneumococul este o cauză comună a **sinuzitelor** și a **otitei medii acute**^(1,2,4) și este izolat în 28-55% dintre aspiratele din urechea medie. Până la vârsta de 12 luni, mai mult de 60% dintre copii au avut cel puțin un episod de otită medie acută. Infecțiile urechii medii sunt cele mai frecvente motive de prezentare la medic pentru copiii din SUA.⁽¹⁾

- condițiile care cresc în general riscul de boli pneumococice invazive includ: deficitele imune sau consumul de droguri, asplenia funcțională sau anatomică, boli cardiace, pulmonare cronice, inclusiv astm, boli hepatice, renale, fumatul și dispozitivele de șuntare ale LCR.^(1,2,14)
- copiii cu asplenie funcțională sau anatomică, în special cei cu siclemie, și copiii cu HIV sunt la risc crescut pentru boală invazivă, cu rate de 50 de ori mai mari decât în rândul copiilor de aceeași vârstă, fără aceste condiții.
- riscul crescut poate fi dependent și de etnie sau rasă, dar nu este cunoscut cu certitudine, însă a fost, de asemenea, remarcat și pentru infecția invazivă cu *Haemophilus influenzae*. Colectivitatea a demonstrat, de asemenea, că poate crește riscul de boli pneumococice invazive și otită medie acută de 2-3 ori la copiii sub 5 ani.^(1,13)

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine de infecție cu *S. pneumoniae* se bazează pe izolarea microorganismului din sânge sau din alte sedii din organism, în mod normal sterile.^(1,2,3)

- reacția de precipitare a polizaharidelor capsulare reprezintă un test care prevede identificarea rapidă a pneumococului în probele clinice, inclusiv LCR, spută și exsudate.^(1,2)
- mai multe teste rapide pentru detectarea Ag polizaharidice pneumococice în LCR și alte fluide ale corpului sunt disponibile.
- aceste teste, în general, nu dispun de suficientă sensibilitate sau specificitate pentru a ajuta la diagnosticarea bolii pneumococice invazive.⁽¹⁾

Evoluție și complicații

Complicațiile pneumoniei pneumococice la copil includ *empiem, abces pulmonar, pneumonie necrotizantă*, afectare pulmonară acută sau sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Mortalitatea în pneumonia pneumococică poate atinge un nivel de 2-4%.⁽¹⁶⁾

Rata de fatalitate a meningitei pneumococice este variabilă, între 30%⁽¹⁾ și chiar 50% în țări în curs de dezvoltare.⁽⁴⁾ *Sechelele neurologice* sunt frecvente printre supraviețuitori;⁽⁴⁾ pierderea auzului, retard mental, deficit motoriu și convulsii au fost observate la 58% dintre cazuri.⁽³⁾

Complicațiile otitei medii pneumococice pot include *mastoidita și meningita*^(1,14,16)

Tratament

- rezistența la penicilină și alte antibiotice este frecventă;
- tratamentul va include de obicei cefalosporine cu spectru larg și, de multe ori, vancomicină, până la rezultatele testelor de sensibilitate la antibiotice.^(1,17)

Imunoprofilaxie

Vaccinurile pneumococice sunt compuse din polizaharide capsulare purificate, conjugate sau nu cu proteine transportoare.^(1,4)

Vaccinul polizaharidic neconjugat cu 23 de valențe acoperă 88-90% dintre serotipurile cauzatoare de boli pneumococice.^(1,17)

- copiii mai mici de 2 ani nu dezvoltă un răspuns protectiv la vaccinarea cu vaccin polizaharidic.
- în general, eficiența vaccinului este de 60%-70% în prevenirea bolii invazive.

- **Complicațiile pneumoniei pneumococice la copil includ:**
 - empiem;
 - abces pulmonar;
 - pneumonie necrotizantă;
 - afectare pulmonară acută cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS).
- **Complicațiile meningitei pneumococice:**
 - sechelele neurologice;
 - pierderea auzului;
 - retard mental;
 - deficit motor;
 - manifestări convulsive recurente.
- **Complicațiile otitei medii pneumococice:**
 - mastoidita;
 - meningita;
 - abces cerebral;
 - tromboza de sinus cavernos.

- vaccinul este indicat persoanelor peste 2 ani și mai în vârstă cu un sistem imunitar normal, cele cu boli cronice, inclusiv boli cardiovasculare, boli pulmonare, diabet zaharat, alcoolism, ciroză, șunturi de lichid cefalorahidian sau implant cohlear.^(1,17)
- persoanele imunocompromise cu vârsta peste 2 ani care sunt la risc crescut de boli pneumococice și complicații ar trebui, de asemenea, revaccinate, după schema primară asigurată cu vaccin pneumococic conjugat.^(1,4,18,19)

Vaccinurile pneumococice conjugate sunt indicate pentru imunizarea copiilor între 2 și 59 luni. Conjugarea polizaharidelor capsulare cu diferite proteine

transportoare, ca și în cazul vaccinului pentru profilaxia Hib, face ca răspunsul imun să fie mult mai eficient, fiind un răspuns limfocit T dependent, care induce memorie imunologică.⁽²⁰⁾

Schema de vaccinare:

- *Vaccinurile pneumococice conjugate sunt indicate pentru imunizarea copiilor între 2 și 59 luni.*
- *Schema de vaccinare este stabilită în funcție de vârstă și de acoperirea vaccinală probabilă.*
- *Prematurii sunt considerați grup de risc pentru bolile pneumococice, de aceea vaccinarea lor nu ar trebui amânată și este indicată la vârsta cronologică.*
- *Vaccinurile pneumococice conjugate sunt recomandate a fi introduse în programe extinse de vaccinare adresate sugarilor și copiilor.*

- Copiii până la 6 luni beneficiază de o schemă primară de 3 doze administrate la 2, 4, 6 luni, urmată de o doză de rapel la 12-15 luni.

- prima doză poate fi administrată de la vârsta de 6 săptămâni.
- vaccinul poate fi administrat concomitent cu vaccinările de rutină din copilărie, în locuri de injectare diferite. Intervalul minim dintre dozele din schema primară este de 4 săptămâni.^(1,18,19)

- Prematurii sunt considerați grup de risc pentru bolile pneumococice, de aceea vaccinarea lor nu ar trebui amânată.^(1,18) Schema de vaccinare pentru această categorie este similară cu a nou-născuților la termen și detaliată mai jos.

- Sugarilor născuți după o perioadă de gestație de 27-36 săptămâni, nou-născuți prematur, seria recomandată de imunizare constă în patru doze, a câte 0,5 ml fiecare. Imunizarea primară constă în administrarea a trei doze, cu prima doză indicată la vârsta de 2 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Se recomandă administrarea unei doze de rapel la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială.⁽¹⁸⁾

- Schema de vaccinare primară cu două doze:
 - alternativ, când vaccinul este administrat în cadrul unui program de rutină de imunizare a sugarilor, se poate administra o serie de trei doze, a câte 0,5 ml fiecare. Prima doză poate fi administrată începând cu vârsta de 2 luni, cu administrarea celei de-a doua doze 2 luni mai târziu. Se recomandă administrarea unei doze de rapel la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială.^(18,19)
- Copiii cu vârsta între 7-11 luni li se administrează o schemă primară cu 2 doze, separate de cel puțin 4 săptămâni, urmată de o doză de rapel în cel de-al doilea an de viață^(18,19) sau la minimum 2 luni de la schema primară.⁽¹⁸⁾

- Copiii nevaccinați între 12-23 luni ar trebui să primească două doze de vaccin, la interval de cel puțin 8 săptămâni.^(18,19)
- Copiii între 24-59 luni, anterior nevaccinați, trebuie să primească 1 sau 2 doze la interval de 8 săptămâni, în funcție de tipul de vaccin.^(18,19) Utilizarea de rutină a vaccinului pneumococic conjugat peste vârsta de 5 ani nu este recomandată.

Contraindicații și precauții:

- reacții alergice severe (anafilaxie) la o componentă vaccinală sau în urma unei doze prealabile.^(1,18,19) Astfel de reacții alergice sunt rare.
- boala acută moderată sau severă. Afecțiunile de gravitate redusă nu sunt contraindicații pentru vaccinare.^(1,18,19)

Reacții adverse:

- reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost reacțiile la locul de injectare (durere, roseață, edem), febră, iritabilitate, scăderea apetitului alimentar și creșterea și/sau scăderea duratei de somn. Reacții locale sunt, în general, mai comune la doza de rapel decât la schema primară.^(18,19)
- anumite evenimente adverse rare au fost observate în timpul supravegherii după punerea pe piață și includ: episod hipotonic-hiporesponsiv, apnee, reacție anafilactică, inclusiv șoc, edem angioneurotic, eritem multiform, dermatită, urticarie, prurit la locul de injectare și limfadenopatie localizată. Relația de cauzalitate dintre aceste evenimente și vaccinuri este necunoscută.^(18,19)

Recomandări vaccinare:

- vaccinurile pneumococice conjugate se administrează intramuscular. Trebuie să fie depozitate la temperatura frigiderului, la 2-8°C și nu trebuie să fie înghețate.^(1,18,19)

OMS menționează că vaccinurile pneumococice conjugate actuale sunt sigure și eficiente.⁽³⁾ OMS recomandă introducerea acestor vaccinuri în schemele de imunizare de rutină, la nivel mondial, mai ales în țările cu mortalitate infantilă crescută, > 5 decese/1.000 născuți, la copiii sub 5 ani.⁽⁴⁾ Se vor aplica și alte măsuri complementare precum alimentarea la sân a nou-născuților în primele 6 luni de viață, reducerea poluării și a fumatului, pentru un control mai bun al pneumoniei.

De importanță crescută este monitorizarea și raportarea cazurilor de boli pneumococice invazive⁽⁴⁾, dar și non-invazive, pentru a putea înțelege atât impactul bolii la nivel local, cât și impactul aplicării măsurilor profilactice.

Având în vedere ca România are cea mai mare rată de mortalitate infantilă din Uniunea Europeană, Societatea Română de Pediatrie recomandă utilizarea vaccinării pneumococice pentru toți copiii eligibili, în conformitate cu recomandările internaționale și rezumatul caracteristicilor produselor.

- *Pot fi administrate concomitent cu vaccinurile indicate la sugari și copii*
- **Contraindicații:**
 - *reacții alergice severe (anafilaxie) la o componentă vaccinală sau în urma unei doze prealabile;*
 - *boala acută moderată sau severă.*
- **Reacții adverse:**
 - *locale (durere, roseață, edem);*
 - *generale (febră, iritabilitate, scăderea apetitului alimentar și creșterea și/sau scăderea duratei de somn.*
- *Reacțiile locale sunt în general, comune la doza de rapel.*

Definiție

- *Rujeola este o infecție sistemică foarte contagioasă.*
- *Calea de transmitere este aerogenă.*
- *Rujeola este o boală prioritară (ord MS Nr. 860/2004), inclusă și în sistemul de alertă.*
- *Rujeola este una dintre cauzele majore de deces la copii, la nivel mondial.*
- **Manifestări clinice:**
 - *erupția maculopapulară;*
 - *anorexie;*
 - *diaree, mai ales la sugari;*
 - *limfadenopatie generalizată.*

Rujeola este o boală virală infecțioasă acută, foarte contagioasă, determinată de virusul rujeolic, manifestată prin erupție caracteristică generalizată, însoțită și de alte simptome nespecifice (febră, tuse, coriză etc.). Anterior introducerii vaccinării, peste 90% dintre persoane treceau prin boală până la vârsta de 10 ani.^(1,2)

Agentul etiologic

- virusul rujeolic este un virus ARN din familia *Paramyxoviridae*, genul *Morbilivirus*.⁽²⁾
- există doar un singur tip antigenic de virus rujeolic, iar omul este singura gazdă.⁽²⁾ Rezistența virusului este scăzută în mediul extern (supraviețuiește mai puțin de 2 ore în aer sau pe obiecte și suprafețe).

Mecanismele etiopatogenice

- rujeola este o infecție sistemică. Calea de transmitere a agentului patogen este aerogenă.^(1,2,3)
- virusul pătrunde pe cale respiratorie în nasofaringe, se replică la nivelul epiteliului respirator și în 2-3 zile se răspândește în ganglionii limfatici regionali (viremia primară) cu infecția ulterioară a sistemului reticuloendotelial. Urmează o nouă replicare virală în aceste sedii, urmată de o nouă viremie, la 5-7 zile de la infecția inițială, însoțită de afectare respiratorie sau a altor organe.⁽¹⁾

Date epidemiologice

1. rujeola apare peste tot în lume, fiind o boală specific umană. În zonele temperate, rujeola apare frecvent iarna și primăvara.^(1,2)
2. în anul 2010, **la nivel mondial**, rujeola a provocat 139.300 decese, cei mai mulți fiind copii sub 5 ani; s-au înregistrat aproximativ 380 decese în fiecare zi sau 15 decese în fiecare oră. Vaccinarea anti-rujeolă a dus la scăderea cu 74% a mortalității determinate de această afecțiune între anii 2000 și 2010.⁽³⁾ În 2010, 85% dintre copiii lumii au primit o doză de vaccin la vârsta de 1 an prin Programe Naționale de Imunizare⁽⁴⁾.
3. în anul 2011, **la nivel mondial**:
4. **Europa** – au fost raportate 26.074 cazuri noi de rujeolă, dintre care: 12.882 (49,4%) la persoane peste 15 ani, 6527 (25%) cazuri la copii sub 5 ani și 6.423 (24,7%) la copii 5-14 ani; au fost înregistrate 9 decese, din care 7 la persoane peste 10 ani, 4 decese la persoane nevaccinate și 5 decese la persoane adulte cu status vaccinal necunoscut;⁽⁵⁾

- **Africa** – au fost raportate 103.000 cazuri rujeolă și 1.100 de decese provocate de această maladie în Congo, 17.428 în Nigeria, 5.397 în Zambia și 2.902 cazuri în Etiopia;⁽⁶⁾
- **America** – s-au înregistrat 742 cazuri de rujeolă, din care 89 au necesitat spitalizare; nici un deces nu a fost raportat.^(7,8)
- în anul 2011, în **România**, s-au înregistrat 4.189 cazuri confirmate cu rujeolă și 1 deces. În 38,6% s-au evidențiat complicații. Cei mai afectați au fost copiii din grupa de vârstă sub 1 an (301,9 cazuri/100.000) și cei din grupa 1-4 ani (196,9/100.000).^(9,10,11)
- rujeola este o boala prioritară (ord MS Nr. 860/2004), inclusă și în sistemul de alertă. Confirmarea cazurilor se face conform definiției de caz. În conformitate cu HG nr. 589/2007, toți furnizorii de servicii medicale vor raporta la DSPJ telefonic, imediat la depistare, toate cazurile posibile de rujeolă. DSPJ/a municipiului București informează telefonic, în termen de 24 de ore, centrul regional de sănătate publică, iar acesta informează în aceeași zi Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (OMS 1466/2008)⁽¹²⁾
- pentru toate cazurile posibile de rujeolă toți furnizorii de servicii medicale vor completa fișa unică de raportare conform HG 589/2007, ce va fi trimisă în maximum 5 zile la DSPJ/a municipiului București pentru verificare și validare (HG nr. 589/2007 și OMS nr. 1466/2008).⁽¹²⁾

Transmitere

- infecția se transmite prin picături Flügge, în spațiile închise putându-se transmite timp de 2 ore după ce o persoană cu rujeolă a ocupat zona.
- persoana este contagioasă pe o perioadă de 4 zile anterior și după debutul erupției.^(2,3)

Tablou clinic

Incubație

- este de 10-12 de zile, urmată de perioada de invazie de 2-4 zile, însoțită de febră care crește treptat și urmată de tuse, coriză sau conjunctivită. Semnul Köplik, o erupție punctiformă sedefie (enantem) pe mucoasa bucală este considerată a fi patognomonică pentru rujeolă. Apare la 1-2 zile anterior și după erupția cutanată. Mucoasa bucală, mai ales palatină, este hiperemică.^(1,2)

Faza de stare

- începe o dată cu exantemul caracteristic – erupția maculopapulară – care, de obicei, durează 5-6 zile și are o distribuție specifică: începe de la extremitatea cefalică, implică fața și partea superioară a gâtului, de unde coboară către trunchi și membre în următoarele 3 zile.^(1,2,3)
- leziunile maculopapulare sunt, în general, discrete, dar pot deveni confluențe, în special pe partea superioară a corpului. Erupția cutanată dispare în ordinea

aparitiei, de la cap la extremități. Semnul Köplik se șterge, lăsând în urmă mici ulcerații.^(1,2,3)

- pot apărea și alte simptome: anorexie, diaree, mai ales la sugari, și limfadenopatie generalizată.

Forme atipice

- apar la pacienții care au primit profilaxie post-expunere cu imunoglobuline, precum și la copiii mici care mai au anticorpi materni reziduali. Se caracterizează printr-o perioadă de incubație prelungită, prodrom ușor și erupții cutanate rare, discrete, de scurtă durată. Forme ușoare de boală, similare, au fost raportate și în rândul persoanelor anterior vaccinate.

Evoluție

- posibil spre remisie în formele necomplicate și recuperare în 7-10 zile.^(2,3)
- aproximativ 30% dintre cazurile raportate de rujeolă au una sau mai multe complicații, mai frecvente la copiii sub 5 ani și la adulții peste 20 de ani.⁽⁷⁾
- dacă rujeola evoluează în perioada de graviditate, în timpul primului trimestru de sarcină, poate provoca avort spontan, iar în trimestrele ulterioare, naștere prematură sau nașterea unor copii cu greutate mică și malformații.

Diagnostic

- testarea serologică se face frecvent prin ELISA sau EIA. Inițial, apar IgM, care persistă 1-2 luni, urmate de IgG, care persistă pentru mai mulți ani.
- pentru fiecare caz posibil de rujeolă se recoltează 0,5 ml ser între a 3-a și a 28-a zi de la debutul erupției.⁽¹²⁾
- în situația în care cazul este depistat de către medicii de familie, recoltarea de probe se va efectua la nivelul cabinetului. Sângele va fi transportat imediat către laboratorul DSPJ (metodologie CNSCBT).⁽¹²⁾
- virusul rujeolic poate fi izolat din urină și secrețiile nasofaringiene, iar probele trebuie recoltate de la cazurile suspecte clinic de rujeolă în termen de 3 zile de la debutul erupției.⁽¹²⁾

Complicații

- otita medie a fost raportată la 5-15% dintre cazuri și apare aproape exclusiv la copii.^(1,2)
- pneumonia (raportată la 5-10% dintre cazuri) poate fi virală sau prin suprainfecție bacteriană și este cea mai frecventă cauză de deces.^(1,2)
- encefalita acută apare la aproximativ 0,1% dintre cazurile raportate. Se manifestă de obicei la 6 zile după debutul erupției și se caracterizează prin febră, vărsături, redoarea cefei, iritație meningeală, somnolență, convulsii și comă. Lichidul cefalorahidian prezintă pleiocitoză și proteine crescute. Rata de

fatalitate este de aproximativ 15%. Sechele neurologice pot apărea la peste 25% dintre cazuri, iar convulsiile (cu sau fără febră) la 0,6%-0,7% dintre cazuri⁽¹⁾

- cele mai frecvente cauze de deces sunt pneumonia la copii și encefalită la adulți.
- Panencefalita Sclerozantă Subacută (PESS) este o boală rară degenerativă a sistemului nervos central, considerată a fi cauzată de persistența virusul rujeolic în sistemul nervos. Debutul are loc în medie la 7 ani după rujeolă (între 1 lună – 27 ani); frecvența de apariție este 5-10 cazuri/1 milion cazuri de rujeolă raportate. Debutul este insidios, cu deteriorare progresivă a comportamentului și a intelectului, urmate de ataxie, convulsii mioclonice și, în cele din urmă, deces.
- rujeola la imunocompromiși (persoane cu deficiențe de celule T – leucemii, anumite limfoame și sindromul imunodeficienței dobândite) poate fi severă, cu evoluție prelungită. Poate să evolueze fără erupții cutanate tipice, dar pacientul poate transmite virusul timp de câteva săptămâni, după boală.

- **Complicații:**
 - otita medie
 - pneumonie
 - encefalita acută
 - Panencefalita Sclerozantă Subacută (PESS)
- *Afectarea gravidei în diverse trimestre ale sarcinii poate provoca avort spontan, naștere prematură, nașterea unor copii cu greutate mică și malformații*
- *Afectarea gravidei în primul trimestru de sarcină poate provoca naștere prematură, avort spontan, nașterea unor copii cu greutate mică și malformații.*

Tratament

- suportiv: nutriție adecvată, rehidratare în caz de diaree apărută în contextul bolii; vitamina A poate avea efecte benefice^(2,3)
- antibioterapie în caz de complicații, precum otită și pneumonie⁽³⁾

Profilaxie

Vaccinul este disponibil sub forma preparatului combinat ROR (rujeolă-oreion-rubeolă) sau RORV (rujeolă-oreion-rubeolă-varicelă). Doza este de 0,5 ml și se administrează intramuscular sau subcutanat.

- studiile serologice și epidemiologice au arătat că vaccinul conferă o protecție de lungă durată față de cele trei/patru boli, la cele mai multe persoane. Chiar dacă titrul anticorpilor postvaccinali scade în timp, există răspuns anamnestic după revaccinare.^(1,2)
- ratele de seroconversie sunt similare pentru monovaccinul rujeolic, ROR și RORV.^(1,2) Aproximativ 2-5% dintre copiii care primesc o singură doză de vaccin ROR nu dezvoltă anticorpi (din variate cauze: prezența anticorpilor transmiși pasiv de la mamă, vaccin păstrat/administrat necorespunzător).⁽¹⁾
- majoritatea persoanelor care nu au un răspuns imunologic corespunzător la prima doză vor răspunde la a doua doză. Studiile indică faptul că mai mult de 99% dintre persoanele care primesc două doze de vaccin (cu prima doză administrată nu mai devreme de vârsta de 1 an) dezvoltă anticorpi protectori.^(1,2)

Schema de vaccinare este cu 2 doze de ROR administrate la un interval de cel puțin 4 săptămâni, prima doză fiind recomandată la vârsta de 12 luni.

- în focarele de rujeolă, vaccinul ROR se poate administra la contactii receptivi începând cu vârsta de 7 luni, dar această doză nu este considerată ca o primă doză și se va repeta administrarea la vârsta recomandată – 12 luni.⁽¹²⁾
 - a doua doză este recomandată pentru a da o șansă de vaccinare a copiilor cărora nu li s-a administrat prima doză (motive medicale sau non-medicale) sau nu au dezvoltat titruri protectoare de anticorpi după administrarea primei doze.
 - vârsta recomandată pentru administrarea celei de-a doua doze se stabilește în funcție de procentul de susceptibili, acoperirea vaccinală obținută după prima doză și situația epidemiologică din fiecare țară.
 - în România, în cadrul Programului Național de Imunizare, doza a doua este recomandată la vârsta de 7 ani. Copiii care au primit două doze de vaccin la interval de cel puțin 4 săptămâni, cu prima doză administrată începând cu vârsta de 12 luni, nu necesită doză suplimentară.⁽¹³⁾

- **Profilaxia se realizează cu vaccin combinat ROR (rujeolă-oreion-rubeolă)**
- **Se recomandă ca acoperirea vaccinală să fie de 90-95%**

Schema de vaccinare⁽¹³⁾

Doza ROR	Vârsta	Interval	Obs.
1	12 luni	6 ani	concomitent cu DTaP-IPV-Hib
2	7 ani		

- RORV nu trebuie administrat la persoane peste 12 ani.⁽¹⁴⁾
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă ca ROR să fie utilizat atunci când orice component individual este indicat.⁽⁸⁾
- un copil poate fi vaccinat cu vaccinul ROR sau RORV chiar dacă a trecut printr-una dintre boli (rujeolă sau rubeolă sau oreion). S-a demonstrat că nu există nici un risc. Dacă are deja anticorpi, aceștia vor neutraliza antigenul vaccinal.

Profilaxia post-expunere

- imunoglobulinele (IG) pot preveni sau modifica boala și asigură o protecție temporară în cazul în care sunt administrate în primele 6 zile de la expunere.
- IG este indicată pentru femeii însărcinate receptiv, persoane care au contraindicație la vaccin, contactii receptivi din focarul de rujeolă care au afecțiuni imunodeprimante. IG nu sunt recomandate pentru a controla focarele de rujeolă.^(1,12)
- administrarea vaccinului ROR în primele 72 de ore de la expunere poate preveni boala. În timpul unei epidemii (sau focar), vaccinarea post-expunere poate fi instituită în primele trei zile de la contact, astfel:^(1,12,15)
 - copiii cu vârste sub 1 an vor primi o doză de vaccin trivalent (ROR) începând cu vârsta de 7 luni, acești copii urmând să fie vaccinați cu ROR conform calendarului, începând cu vârsta de 12 luni;
 - copiii cu vârste între 1-13 ani vor fi vaccinați cu două doze, în conformitate cu schema de vaccinare și ținând cont de antecedentele vaccinale;

- persoanelor din grupa de vârstă 14-25 ani li se recomandă 1-2 doze de vaccin, la interval de 1 lună; cea de-a doua doză va fi administrată numai dacă situația epidemiologică o impune (riscul de infecție se menține). Înaintea vaccinării trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.
- persoanele din grupa de vârstă 26-40 ani, nevaccinate, fără evidența anticorpilor antirujeolici/antirubeolici, trebuie să primească o doză de vaccin trivalent, cu precauțiile necesare în cazul unei posibile sarcini. (Metodologie supraveghere).^(1,12)

Contraindicații și precauții:

- persoanele care au prezentat o reacție alergică severă la o componentă vaccinală sau la administrarea unei doze anterioare de vaccin rujeolic sau ROR, precum și femeile însărcinate, au contraindicație la ROR.^(1,2,3,15)
- persoanele alergice la ouă, pot fi vaccinate dacă există riscul de îmbolnăvire, dar cu extremă precauție, având la îndemână trusa pentru tratamentul șocului anafilactic, în cazul când acesta ar apărea.^(1,3)
- sarcina trebuie evitată timp de 3 luni după administrarea vaccinului ROR. Vaccinul trebuie administrat cu prudență la persoanele cu antecedente (personale sau familiale) de boli alergice sau de convulsii.^(1,2,3,15)
- este contraindicat persoanelor cu boli acute moderate sau severe.
- boli minore (infecții ușoare de căi respiratorii superioare), tratamentul concomitent cu antibiotice, recuperare după alte boli **nu** sunt contraindicații pentru vaccinarea ROR.^(1,2,3,15)
- există riscul ca persoanele cu istoric de purpură trombocitopenică sau trombocitopenie să dezvolte trombocitopenie semnificativă clinic după vaccinarea cu ROR.^(1,2,3,15)
- anticorpii specifici pot interfera cu replicarea virusului vaccinal, de aceea trebuie păstrat un interval între administrarea ROR sau RORV și a imunoglobulinelor sau a transfuziilor de sânge/produse de sânge, astfel:^(1,2,15)
 - dacă se administrează inițial ROR sau vaccin varicelic, trebuie păstrat un interval de 2 săptămâni până la administrarea de imunoglobuline sau sânge/produse de sânge;
 - dacă se administrează inițial sânge/produse de sânge/imunoglobuline, trebuie păstrat un interval de cel puțin 3 luni până la administrarea ROR sau a vaccinului varicelic.^(1,2,4,15)

• Contraindicații și precauții:

- **reacții alergice severe (anafilaxie) la o componentă vaccinală sau în urma unei doze prealabile;**
- **boala acută moderată sau severă;**
- **extremă precauție la persoanele alergice la ou, antecedente de convulsii;**
- **evitarea sarcinii 3 luni postadministrare;**
- **risc de trombocitopenie la persoanele cu istoric;**
- **trebuie administrat după 3 luni de la administrarea produselor de sânge/ imunoglobuline.**
- **Reacții adverse:**
 - **eritem moderat la locul injectării;**
 - **erupție limitată la 15-20 de zile postadministrare (componenta rubeolică);**
 - **febră (componenta rujeolică).**

Reacții adverse:

- reacții locale reprezentate de eritem moderat la locul injectării.

- la persoanele receptive, poate apărea la 5-12 zile după vaccinare o formă ușoară de boală, dată de replicarea virusului vaccinal.
- componenta rujeolică din ROR este cel mai des asociată cu febră, iar componenta rubeolică cu erupție cutanată, prurit, purpură.
- până la momentul actual nu s-a dovedit că administrarea vaccinului ROR induce apariția autismului, a bolii inflamatorii intestinale.
- nu există dovezi care să demonstreze că există un risc crescut de reacții adverse după vaccinarea cu ROR la persoanele care sunt deja imune la aceste boli.
(1,2,15)

Recomandări vaccinare:

- vaccinul se administrează subcutanat, dar poate fi administrat și intramuscular; se păstrează la frigider între 2- 8°C;^(1,2,15)
- OMS recomandă ca^(2,4) acoperirea de rutină cu prima doză de vaccin să fie mai mare de 90% la nivel național;
- acoperire de peste 95% cu 2 doze pentru mai multe grupe de vârstă;⁽⁵⁾
- incidența rujeolei să fie sub 5 cazuri/1 milion populație;
- să fie aplicate eficient sistemele de supraveghere pentru monitorizarea bolii.

Definiție

Parotidita epidemică (oreionul) este o boală virală acută. Afectează glandele salivare și uneori pancreasul, testiculul sau ovarul. Este o cauză frecventă a meningitei aseptice și a surdității neurosenzoriale la copil. Boala poate fi prevenită prin vaccinare.

Agentul etiologic

- virusul urlian aparține familiei *Paramyxoviridae* și are un genom ARN unicatenar;
- virusul poate fi izolat sau propagat în diferite culturi de țesuturi umane și de maimuță și pe ouă embrionate;⁽¹⁾
- acesta a fost identificat în salivă, LCR, urină, sânge, lapte, și țesuturi la persoanele infectate cu virusul urlian;^(2,3,4)
- virusul urlian este rapid inactivat de: eter, formol, cloroform, căldură și lumina ultravioletă.

- *Parotidita epidemică este o cauză frecventă a meningitei aseptice și a surdității neurosenzoriale la copil.*
- *Contagiozitatea este similară cu cea a gripei și rujeolei, dar este mai mică decât cea pentru rujeolă sau varicelă.*
- *Manifestări clinice:*
 - *incubația 14-18 zile;*
 - *mialgii, anorexie;*
 - *stare generală de rău;*
 - *cefalee, febră;*
 - *parotidită.*

Mecanismele etiopatogenice

- virusul se transmite aerogen, prin picături Flügge;
- acesta se replică în nasofaringe și nodulii limfatici regionali;
- după 12-25 de zile se produce viremia, care durează între 3-5 zile;
- în timpul viremiei, virusul se răspândește în mai multe țesuturi, inclusiv în meninge, glande salivare, pancreas, testicule și ovare;^(1,4,5)
- inflamația țesuturilor infectate duce la simptomele caracteristice de meningită aseptică și parotidită.⁽¹⁾

Date epidemiologice

- parotidita este răspândită în întreaga lume. Vârful de incidență este la sfârșitul iernii și primăvara, dar boala a fost raportată pe tot parcursul anului^(3,4,5)
- în anul 2011, la nivel mondial, au fost raportate 717.500 cazuri de **parotidită epidemică**, repartizate pe regiuni OMS, astfel: în Africa – 10.610 cazuri, în America – 30.835, Mediterana de Est – 6.596 cazuri, Asia de Sud-Est – 50.381 cazuri, Pacificul de Sud – 598.972 cazuri și Europa – 20.106 cazuri.⁽⁶⁾
- în anul 2009, Europa a raportat 11.384 cazuri noi confirmate, incidență – 3,18/100.000 locuitori. Doar Malta a raportat 0 cazuri. Țări care au raportat o incidență sub 1/1 milion locuitori: Finlanda, Grecia, Ungaria, Letonia, Malta, Slovacia, Portugalia și Norvegia. Cele mai crescute incidențe au fost întâlnite în Irlanda (31‰), Anglia (13‰) și Luxemburg (5,1). Cele mai afectate grupe de vârstă: 15-24 ani (18‰), 5-14 ani (4,3), 0-4 ani (3,2) și 25-44 ani (2,8). Incidența a fost mai mare la sexul masculin, pentru toate grupele de vârstă. Din total, 5.904 cazuri (40%) au fost la copiii nevaccinați; 4.646 (31%) – vaccinați cu o

singură doză; 3.355 (23%) – vaccinați cu cel puțin 2 doze; 887 (6%) – vaccinați cu un număr neprecizat de doze.⁽⁷⁾

Transmitere

- în anul 2010, în România s-au înregistrat 286 cazuri confirmate, cu o incidență de 1,3/100.000 locuitori, iar în anul 2009, 104 cazuri confirmate, cu o incidență de 0,48/100.000 locuitori.⁽⁸⁾
- oreionul este o boală cu raportare la nivel național.
- virusul urlian se transmite aerogen sau prin contact cu picături sau saliva pacienților în perioada de contagiozitate.
- contagiozitatea este similară cu cea a gripei și rujeolei, dar este mai mică decât cea pentru rujeolă sau varicelă.⁽¹⁾
- perioada infecțioasă este considerată a fi cu 3 zile înainte de debut și aproximativ încă 4 zile de la sfârșitul perioadei de stare.
- virusul a fost izolat din salivă cu 7 zile înainte și până la 9 zile după debutul bolii.^(2,4)

Tablou clinic

- **Perioada de incubație** a oreionului este de 14-18 zile (14-25 de zile).
- **Simptomele prodromale** sunt nespecifice și includ mialgie, anorexie, stare generală de rău, cefalee și febră ușoară.^(2,4)
- **Parotidita**
 - este cea mai frecventă manifestare și apare la 30-40% dintre persoanele infectate.¹⁾
 - poate fi unilaterală sau bilaterală și pot fi afectate glandele salivare unice sau multiple.
 - parotidita tinde să apară în primele 2 zile și poate fi remarcată mai întâi ca durere otică și ca sensibilitate la palparea unghiului maxilarului.
 - simptomele se reduc după 1 săptămână și dispar de obicei după 10 zile.⁽¹⁾
- 20% dintre infecțiile cu virusul urlian sunt asimptomatice.
- 40-50% dintre infecții pot avea doar manifestări nespecifice sau preponderent respiratorii.

Diagnostic

- Diagnosticul de oreion este, de obicei, suspectat pe baza manifestărilor clinice, în special prezența parotiditei.
- virusul urlian poate fi izolat din probele biologice, saliva recoltată cu un tampon din conductul glandelor salivare afectate).
- virusul urlian poate fi, de asemenea, detectat prin PCR.
- serologia este cea mai simplă metodă de confirmare a infecției cu virus urlian. Anticorpii IgM devin detectabili în primele zile de boală și ating un vârf la o săptămână de la debut. Cu toate acestea, ca și în cazul rujeolei și rujeolei, IgM

pot fi tranzitorii sau lipsesc la persoanele care au primit cel puțin o doză de vaccin. IgG apar în faza de convalescență și probele de sânge ar trebui să fie colectate 2 săptămâni mai târziu.⁽⁴⁾

Evoluție și complicații

Afectarea sistemul nervos central (SNC), în formă de

- **Meningită aseptică⁽¹⁾**

- Meningita urliană este cea mai frecventă meningită cu lichid clar la copil
- este comună și poate fi asimptomatică la 50-60% dintre pacienți.
- meningita simptomatică: cefalee, vărsături, redoarea cefei, alături de celelalte semne de iritație meningeală. Apare la până la 15% dintre pacienți și se rezolvă fără sechele, în 3-10 zile.
- adulții sunt la risc mai mare pentru această complicație decât copiii, iar băieții sunt mai frecvent afectați decât fetele (3:1 raport).
- parotidita poate fi absentă la mai mult de 50% dintre pacienți.^(2,4)

- **Encefalita** este rară, sub 2/100.000 de cazuri.

- **Orhita** (inflamația testiculelor)⁽¹⁾

- este cea mai frecventă complicație la bărbați după pubertate;
- apare la peste 50% dintre bărbați, de obicei după parotidită, dar o poate preceda, începe simultan sau apare singură;
- este bilaterală la aproximativ 30% dintre bărbații afectați;
- debutul este, de obicei, brusc, cu mărirea în volum a testiculelor, sensibilitate, greutate, vărsături și febră. Durerea și mărirea de volum pot să dispară într-o săptămână, dar sensibilitatea poate dura mai multe săptămâni;
- aproximativ 50% dintre pacienții cu orhită au un anumit grad de atrofie testiculară, dar sterilitatea este rară.^(2,4)

- **Oophorita** (inflamația ovariană) apare la 5% dintre fete post-pubertar (1) și uneori poate mima apendicita. Nu există nici o relație cu afectarea fertilității.

- **Pancreatita** este o complicație relativ rară. Este posibilă afectarea pancreatică, fără parotidită, hiperglicemia fiind de obicei tranzitorie și reversibilă. Deși au fost raportate cazuri izolate de *diabet zaharat*, o relație de cauzalitate cu infecția determinată de virusul urlian nu a fost încă demonstrată în mod cert.

- **Surditatea** cauzată de virusul urlian apare la aproximativ 1/20.000 de cazuri raportate.^(2,4)

- pierderea auzului este unilaterală, la aproximativ 80% dintre cazuri și poate fi asociată cu reacții vestibulare.
- instalarea este de obicei bruscă, cu afectarea permanentă a auzului.
- Miocardita urliană determină modificări ale electrocardiografei (1), observate la 3-15% dintre pacienții cu oreion, de obicei fără simptome.
- de regulă se recuperează complet, dar au fost raportate și cazuri de deces

- **Complicații:**
 - meningita aseptică;
 - encefalita;
 - orhita;
 - pancreatita;
 - oophorita;
 - surditate.
- **Boala poate fi prevenită prin vaccinare.**

- **Alte complicații mai puțin frecvente** ale oreionului includ *artralgiile, artrita și nefrita*. O medie de 1/an a fost raportată între anii 1980-1999.

Imunoprofilaxie

Utilizată în prezent, tulpina Jeryl Lynn de virus viu atenuat a fost autorizată pentru vaccinare în decembrie 1967.^(2,4,5) În prezent este disponibil un vaccin combinat oreion-rujeolă-rubeolă, ROR (conține o tulpină derivată din cea inițială) sau oreion-rujeolă-rubeolă-varicelă, RORV.^(9,10)

Durata imunității induse de vaccin este mai mare de 25 de ani sau toată viața^(2,4,5)

Schema de vaccinare⁽¹¹⁾

Doza ROR	Vârsta	Interval	Obs.
1	12 luni	6 ani	concomitent cu DTaP-VPI-Hib
2	7 ani		

- **Contraindicații și precauții:**
 - reacții alergice severe (anafilaxie) la o componentă vaccinală sau în urma unei doze prealabile;
 - boală acută moderată sau severă;
 - evitarea sarcinii 3 luni postadministrare;
 - trebuie administrat la distanță de 1-3 luni de produse de sânge/ imunoglobuline.
- **Reacții adverse:**
 - erupții cutanate, febră atribuite componentelor rujeolice sau rubeolice;
 - rar parotidită;
 - prurit, purpură tranzitorie.

Schema de vaccinare

- prima doză de vaccin trebuie administrată la 12 luni.
- dozele administrate înainte de vârsta de 12 luni nu ar trebui să fie luate în considerare ca parte a seriei de vaccinare.
- în 2006, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a recomandat o a doua doză de vaccin urlian pentru copii de vârstă școlară și pentru adulți cu risc crescut de expunere (personal medical, călători, studenți, persoane ce lucrează în instituții de copii).⁽²⁾
- două doze de vaccin ROR combinat este recomandat pentru a se asigura imunitatea pentru toate cele trei virusuri.
- în România a doua doză de vaccin ROR este administrat de rutină la vârsta de 7 ani.
- a 2 doză de ROR poate fi administrată cât mai curând la interval de 4 săptămâni după prima doză. RORV nu trebuie administrat la persoane peste 12 ani.
- vaccinarea după expunere nu prezintă risc și poate evita, eventual, mai târziu, boala.

Contraindicații și precauții:^(2,4,9,10)

- reacție alergică severă (anafilaxie) la o componentă vaccinală sau ca urmare a unei doze prealabile de vaccin urlian
- femeile gravide nu trebuie să primească vaccinul urlian, deși riscul în această situație este teoretic. Nu există nici o dovadă că virusul urlian provoacă prejudicii fătului. Sarcina trebuie evitată timp de 3 luni după vaccinare.
- persoanele cu imunodeficiență sau imunosupresie (leucemie, limfom, tumori maligne generalizate, deficit imunitar sau tratamente imunosupresoare) nu ar trebui să fie vaccinate. Cu toate acestea, tratamentul cu doze mici (mai puțin de 2 mg/kg/zi), la două zile, cu preparate din steroizi aerosolizați nu este o contraindicație pentru vaccinare.

- persoanele ale căror tratamente imunosupresoare cu steroizi au fost întrerupte timp de 1 lună (3 luni pentru chimioterapie) pot fi vaccinate. Persoanele cu boli acute moderate sau severe nu trebuie să fie vaccinate.
- boli minore (infecții moderate ale căilor respiratorii superioare), tratamentul cu antibiotice și recuperarea după alte boli nu sunt contraindicații pentru vaccinare.
- administrarea de produse din sânge care conțin anticorpi (imunoglobulină, sânge integral sau masă eritocitară, imunoglobulină intravenoasă) pot interfera cu seroconversia după administrarea vaccinului urlian. Vaccinul ar trebui să fie administrat cu 2 săptămâni înainte sau amânat pentru cel puțin 3 luni. Un istoric familial de diabet zaharat nu este o contraindicație pentru vaccinare.

Reacții adverse:

- majoritatea evenimentelor adverse raportate după administrarea vaccinului ROR (febră, erupții cutanate) sunt atribuite componentei rujeolice sau rubeolice. Parotidita și febra au fost raportate rar.
- câteva cazuri de orhită (toate suspecte) au fost, de asemenea, raportate. Cazuri rare, 1/800.000 de doze de tulpină Jeryl Lynn, de disfuncție a SNC, au fost raportate în termen de 2 luni de la vaccinare cu vaccin urlian.⁽²⁾
- reacții alergice, inclusiv erupții cutanate, prurit, purpură au fost asociate temporar cu vaccinarea, dar acestea sunt tranzitorii și, în general, ușoare.

Recomandări vaccinare:

- vaccinul se administrează subcutanat, dar poate fi administrat și intramuscular; se păstrează la frigider între 2- 8°C.^(2,9,10)
- după reconstituire, vaccinul ROR trebuie să fie utilizat imediat. Dacă vaccinul reconstituit nu este folosit în decurs de 8 ore, nu trebuie utilizat. RORV trebuie să fie administrat în termen de maximum 24 de ore de la reconstituire.^(2,9,10)
- OMS recomandă:⁽⁴⁾
 - vaccinarea de rutină împotriva oreionului în țările cu programe naționale bine stabilite;
 - menținerea unei acoperiri vaccinale $\geq 80\%$ pentru oreion și rubeolă și utilizarea vaccinurilor combinate.

Definiție

- *Rubeola se manifestă prin erupție fugace și adenopatii.*
- *Infecția în primul trimestru de sarcină este teratogenă*
- *SRC (sindromul rubeolic congenital):*
 - *defecte congenitale (surditate, cataractă, glaucom, retinopatie, microftalmie, defecte cardiace, microcefalie și retard mental, leziuni osoase, splenomegalie, hepatită și trombocitopenie cu purpură);*
 - *moartea fătului, avort spontan, naștere prematură;*
 - *encefalopatie asemănătoare cu encefalopatia sclerozantă subacută;*
 - *acești copii se pot reinfecta.*

Boală infecțioasă în general ușoară, determinată de virusul rubeolic, ce se manifestă printr-o erupție fugace și prin adenopatii. Infecția survenită în primul trimestru de sarcină este extrem de teratogenă, putând determina fie avort spontan, fie un sindrom plurimalformativ (sindromul rubeolei congenitale). Boala poate fi prevenită prin vaccinare^(1,2,3,74)

Agent etiologic

- virusul rubeolic este un *Togavirus, genul Rubivirus*^(1,4,5).
- virusul rubeolei este relativ instabil și este inactivat de lipide, solvenți, tripsină, lumină, formol, ultraviolete, pH scăzut, de căldură și amantadină.

Mecanismele etiopatogenice

- în urma transmiterii respiratorii, replicarea virusului se face la nivelul mucoasei nasofaringiene și la nivelul ganglionilor limfatici regionali.
- o viremie apare la 5-7 zile după expunere cu răspândirea virusului în întreg organismul.^(1,3,4)
- infectarea transplacentară a fătului apare în timpul viremiei.
- poate produce sindrom rubeolic congenital (SRC) dacă infecția apare în primul trimestru de sarcină.^(1,2,3)

Date epidemiologice

- rubeola este răspândită la nivel mondial. Sursa este strict umană.
- rubeola este moderat contagioasă; în zonele temperate, incidența este de obicei cea mai mare iarna și primăvara.^(1,3,4)
- rubeola este o boală raportabilă către departamentul de sănătate publică încă din 1978, sistemul de supraveghere a Sindromului Rubeolic Congenital (SRC) a fost inițiat în 2000.^(1,3,6,7) Posibilele cazuri de rubeolă sunt raportate săptămânal la CNSCBT într-o machetă Excel de către direcțiile de sănătate publică. O atenție deosebită se acordă femeilor gravide potențial expuse la infecția rubeolică, mai ales în zonele cu o incidență crescută a bolii.⁽⁶⁾
- nou-născuții din mame expuse la infecția rubeolică vor fi evaluați clinic pentru SRC. În primele 14 zile de la naștere se va obține o probă de sânge ce va fi testată pentru IgM specific anti-rubeolă, chiar dacă nu prezintă semne sau simptome clinice conform definiției de caz a SRC.^(1,6)
- în anul 2010, **la nivel mondial**, s-au înregistrat 75.962 cazuri noi de rubeolă.⁽⁸⁾
- în anul 2011, 112.265 de noi cazuri de **rubeolă** au fost raportate **la nivel mondial**. Distribuția cazurilor pe regiuni ale OMS a fost următoarea: regiunea Africană = 16.180 cazuri, regiunea Americilor = 3, regiunea Mediteraneană de Est = 2.711, regiunea Europeană = 7.759, regiunea Asiei de Sud-Est = 9.700 și regiunea Pacificului de Vest = 75.912 cazuri noi de rubeolă.⁽⁸⁾

- în anul 2011, **la nivel european**: din cele 7.759 de cazuri raportate⁽⁸⁾, numai 5,5% au fost confirmate de laborator (492 cazuri); grupul de vârstă cel mai afectat a fost reprezentat de adolescenții și adulții tineri între 15-24 ani (0,68/100.000 persoane), urmat de grupul 0-4 ani (0,60/100.000 persoane); 81% dintre cazuri aveau status vaccinal cunoscut: 57% nevaccinați, 41% vaccinați cu o doză de vaccin și 2% vaccinați cu 2 doze.
- în anul 2010, **în România**, rubeola a prezentat o incidență de 1,6/100.000 locuitori.⁽⁶⁾
- în anul 2011, **în România**, s-au înregistrat 3.494 cazuri (16,3/100.000 locuitori). La bărbați s-a raportat o incidență de 62,7/100.000, iar la femei de 58,5/100.000 locuitori. S-au evidențiat 3 cazuri de rubeolă la gravide în primul trimestru de sarcină. 2,3% dintre cazuri au apărut la persoane vaccinate cu o doză de ROR, iar 0,5% dintre cazuri la persoane vaccinate cu 2 doze de ROR.⁽⁶⁾

Transmitere

- rubeola se transmite pe cale aerogenă, prin picături Flügge;
- poate fi transmisă de către persoane cu forme subclinice sau cazuri asimptomatice;^(5,8)
- boala este mai contagioasă la debutul erupției, dar virusul poate fi diseminat 7 zile înainte și 5-7 zile după apariția erupției;
- sugarii cu SRC sunt contagioși până la 1 an.

Tablou clinic

Perioada de incubație este de 14 zile (12-23 de zile).

- simptomele sunt adesea ușoare și până la 50% dintre infecții pot fi subclinice sau asimptomatice.^(1,5,8)
- la copii, erupția cutanată este de obicei prima manifestare, iar *prodromul* poate lipsi. La copiii mai mari și adulți, există adesea un prodrom între 1-5 zile, cu febră, stare generală alterată, limfadenopatie și simptome respiratorii superioare, înainte de instalarea erupției.^(1,5)

Perioada eruptivă

- erupția cutanată este maculo-papuloasă și apare la 14-17 zile după expunere, inițial pe față și apoi progresează de la extremitatea cefalică spre membrele inferioare.
- durează aproximativ 3 zile și este uneori pruriginoasă.
- erupția devine mai evidentă după baie.
- limfadenopatia dureroasă retro-auriculară, cervicală, suboccipitală poate începe cu o săptămână înainte de erupția cutanată și poate dura mai multe săptămâni.^(1,3,5,8)
- artralgia și artrita apar frecvent la adulți.
- alte simptome pot include conjunctivita sau orhita.

Evoluție și complicații

Complicațiile rubeolei sunt relative rare și apar mai frecvent la adulți decât la copii.

- **Artralga sau artrita** pot apărea la până la 70% dintre femeile adulte care au contractat rubeolă, dar este rară la copii și bărbații adulți.^(1,3)
 - degetele, articulația mâinii și genunchii sunt adesea afectate;
 - simptomele comune tind să apară cam în același timp sau la scurt timp după apariția erupției cutanate și pot dura până la 1 lună; artrita cronică este rară.
- **Encefalita**^(1,3)
 - apare la 1/6.000 de cazuri, mai frecvent la adulți (mai ales la femei) decât la copii;
 - mortalitatea estimată variază de la 0 la 50%.
- **Manifestările hemoragice** ^(1,3,4)

- **Manifestări clinice:**

- *perioada de incubație 14 zile;*
- *erupția maculo-papuloasă este prima manifestare de regulă la copii;*
- *limfadenopatie retro-auriculară, suboccipitală, cervicală.*
- **Complicații:**
- *artralgie sau artrită;*
- *encefalita;*
- *manifestări hemoragice.*
- **Profilaxie prin vaccinare ROR cu 2 doze, conform schemei naționale recomandate.**⁽¹²⁾

- apar la aproximativ 1/3.000 de cazuri și mai frecvent la copii decât la adulți;
- aceste manifestări pot fi secundare trombocitopeniei și leziunilor vasculare, manifestându-se cel mai frecvent ca purpură trombocitopenică;
- pot apărea hemoragii cerebrale, gastro-intestinale sau intrarenale;
- efectele pot dura zile sau luni, iar majoritatea pacienților se recuperează.
- **Complicații suplimentare** includ orbita, nevrita și un sindrom rar ce poate apărea cu întârziere, panencefalita progresivă.⁽⁴⁾
- **Sindromul rubeolic congenital (SRC)** ^(1,3,5,8)

- apare când infecția s-a produs în primul trimestru de sarcină
- se poate manifesta prin: afectarea organelor fătului și defecte congenitale (surditate, cataractă, glaucom, retinopatie, microftalmie, defecte cardiace, microcefalie și retard mental, leziuni osoase, splenomegalie, hepatită și trombocitopenie cu purpură), moartea fătului, avort spontan, naștere prematură;
- o formă de encefalopatie asemănătoare cu encefalopatia sclerozantă subacută a fost observată la unii copii mai mari cu SRC;
- reinfectarea cu virusul rubeolei poate să apară la acești copii.

Diagnostic

Multe erupții cutanate pot mima infecția rubeolică, iar mai mult de 50% dintre infecțiile rubeolice sunt subclinice.

- diagnosticul se bazează pe un rezultat pozitiv de cultură virală pentru rubeolă sau pe detectarea virusului prin PCR, prezența IgM specifice, sau o creștere

semnificativă a IgM în dinamică, din serul recoltat în fază acută și în convalescență;^(1,3,4)

- virusul rubeolic poate fi izolat de pe mucoasa nazală, sânge, faringe, urină și LCR la pacienții infectați și la cei cu SRC;
- virusul poate fi izolat din faringe cu 1 săptămână înainte și 2 săptămâni după apariția erupției;
- serologia este cea mai comună metodă de confirmare a diagnosticului de rubeolă. Serul trebuie să fie colectat cât mai curând posibil (7-10 zile) după debutul bolii și din nou, 14-21 de zile (minim 7) zile mai târziu.^(1,3,8)

Imunoprofilaxie

Vaccinul rubeolic este disponibil sub formă combinată cu rujeolă și oreion, ca ROR, sau rujeolă, oreion, varicelă ca RORV; pentru protecția pe termen lung sunt necesare 2 doze.

- tulpina vaccinală RA 27/3 de virus rubeolic conținută în vaccin este sigură și imunogenă. În studiile clinice, 95% sau mai mult dintre persoanele vaccinate peste 12 luni au dovezi serologice de imunitate după o singură doză de vaccin anti-rubeolă.^(1,3,8)
- mai mult de 90% dintre persoanele vaccinate au protecție atât împotriva rubeolei clinice, cât și viremiei, cel puțin 15 ani.
- vaccinul conferă protecție pe termen lung, probabil pe tot parcursul vieții. Ratele de seroconversie sunt similare pentru un singur vaccin monovalent anti-rubeolă, ROR și RORV.
- nici vaccinul rubeolic, nici imunoglobulina nu sunt eficiente pentru profilaxia post-expunere la rubeolă. Vaccinarea după expunere nu este dăunătoare și poate evita, eventual, mai târziu boala.^(1,3)
- deși virusul vaccinal poate fi izolat din faringe, persoanele vaccinate nu transmit virusul rubeolic vaccinal altor persoane.

Reacții adverse:

- cele mai comune reacții sunt febra, limfadenopatia și artralgia. Aceste reacții adverse apar la persoanele cu sensibilitate crescută și sunt mai frecvente la adulți, în special la femei.⁽⁸⁾
- simptomele comune, cum ar fi artralgia și artrita sunt asociate cu componenta rubeolică din ROR și sunt tranzitorii.

Recomandări:

- vaccinul se administrează subcutanat, dar poate fi administrat și intramuscular; se păstrează la frigider, între 2-8°C.^(1,4,9,10)
- OMS Oficiul European recomandă⁽⁸⁾
 - acoperire vaccinală de cel puțin 95% cu 1 doză de vaccin anti-rubeolă și 2 doze de vaccin rujeolic;
 - vaccinarea populației susceptibile, indiferent de vârstă și a grupurilor de risc;
 - îmbunătățirea activității de supraveghere și control a cazurilor de rujeolă, rubeolă și SRC.

Definiție

- **Virusul herpes-zoster determină:**
 - varicelă;
 - reactivări mai ales la vârstnici sub formă de herpes zoster.
- **Manifestări clinice:**
 - incubatie 14-16 zile;
 - erupție generalizată, pruriginoasă, în valuri.
- **Complicații:**
 - infectarea bacteriană a veziculelor;
 - pneumonie;
 - encefalită;
 - ataxia cerebeloasă;
 - meningita aseptică;
 - sindrom Reye ca o consecință a administrării de aspirină în boala acută, la copii.

Varicela este o boală infecțioasă acută, extrem de contagioasă, determinată de infecția primară cu *virusul herpes-zoster* (VHZ). Virusul poate produce varicelă și dar și infecții secundare, recurente. În prezent boala poate fi prevenită prin vaccinare^(1,2,3)

Agentul etiologic

- VHZ este un virus ADN, membru al grupului *herpesvirus*.
- virusul are capacitatea de a persista în organism, sub formă latentă, la nivelul ganglionilor senzoriali, după o primoinfecție.

Mecanismele etiopatogenice

- calea de pătrundere a VHZ în organism este tractul respirator sau conjunctiva.
- se replică la nivelul nasofaringelui și în ganglionii limfatici regionali.
- o viremie primară apare la 4-6 zile după infecție, cu răspândirea virusului în alte organe, cum ar fi ficatul, splina și ganglionii senzoriali.^(1,3)
- o a doua replicare are loc la nivel visceral, urmată de viremia secundară și apariția erupției.

Date epidemiologice

- varicela și herpesul zoster apar la nivel mondial și sunt boli specific umane.
- în zonele temperate incidența cea mai mare este iarna și primăvara.
- varicela este o boala foarte contagioasă. Aceasta este mai puțin contagioasă decât rujeola, dar mai contagioasă decât oreionul și rubeola.^(2,3)
- în 2010, în Europa, varicela a înregistrat 592.681 cazuri noi raportate. Cea mai mare incidență a fost identificată în Polonia (481/100.000 locuitori), Republica Cehă (459/100.000), Estonia (458/100.000) și Slovenia (444/100.000). Cele mai afectate au fost grupurile de vârstă 1-4 ani (172.162 cazuri = 41% din totalul cazurilor), urmat de grupul 5-9 ani (40.332 = 10%).⁽⁴⁾
- în anul 2009, în România, au fost confirmate și raportate 44.693 cazuri de varicelă și nu a fost raportat nici un deces. Incidența la nivel național a fost de 208,2 ‰ locuitori, de 1,1 ori mai mică decât în anul 2008. Cele mai mari rate de incidență ale varicelei au fost înregistrate în județele Bihor și Harghita, urmate de județele Alba, Brăila, Bistrița-Năsăud, Caraș-Severin, Cluj, Covasna și Sălaj. Cele mai afectate grupe de vârstă sunt 1-4 ani (1.223,7‰), 5-9 ani (1154,4‰), urmate de grupa de vârstă 10-14 ani (825,5‰) și sub 1 an (811,6‰). În anul 2009 au fost raportate 31 de focare (care au sumat 452 cazuri) majoritatea în comunități de rromi, pentru care s-au efectuat 808 vaccinări, la contacti.⁽⁵⁾

- în anul 2011 au fost raportate la nivel național 52.342 cazuri de varicelă; 0,87% (447 cazuri) au prezentat complicații, iar din acestea 60,6% (271) au fost pneumonii, 6,7% (30) au fost encefalite și 32,7% (146) alte complicații. Nu s-a înregistrat niciun deces prin varicelă.⁽⁶⁾

Transmitere

- transmiterea este aerogenă prin picături Flügge, prin secrețiile de la nivel conjunctival sau prin inhalarea lichidului vezicular.
- boala este contagioasă cu 1-2 zile înainte de debutul erupției cutanate și până la 4-5 zile după sau până când leziunile au format cruste.^(1,2,3)

Tablou clinic

Perioada de incubație medie este de 14-16 zile după expunere (10-21 de zile). Incubația poate fi prelungită la pacienții imunodeprimați și la cei care au primit tratament post-expunere cu IG.^(1,3)

Perioada prodromală ușoară poate precede debutul erupției cutanate. Adulții pot avea 1-2 zile de febră și stare de rău înainte de debutul erupției, spre deosebire de copii, la care erupția este adesea primul semn al bolii.^(1,2,3)

Erupția

- este generalizată și pruriginoasă și progresează rapid de la macule la papule, la leziuni veziculare înainte de formarea de cruste.
- Vezicula cu lichid clar reprezintă elementul cel mai caracteristic al bolii.
- apare inițial la nivelul scalpului, apoi pe trunchi, la nivelul extremităților și are distribuție centripetă.
- leziuni pot apărea și pe mucoasa orofaringelui, tractului respirator, vagin, conjunctivă și cornee. Leziunile sunt de obicei, mici, cu un diametru de 1-4 mm.
- veziculele sunt superficiale și delicate, conțin un lichid clar și sunt înconjuate de o zonă eritematoasă.
- veziculele se pot rupe sau pot deveni purulente înainte de a se usca și transforma în cruste.
- erupția apare în valuri. Copiii imunocompetenți au, de obicei, un număr total de 200-500 leziuni, apărute în 2-4 valuri eruptive succesive.^(2,3,7)

Evoluție

- evoluția este în general ușoară la copii cu status imun normal, cu afectare moderată a stării generale, prurit și febră timp de 2-3 zile.
- adulții pot prezenta forme grave și au o incidență mai mare a complicațiilor.
- la imunodeprimați boala poate fi prelungită și complicațiile sunt mai frecvente.

Recuperarea după infecția primară cu VHZ determină de obicei imunitate pe viață.^(1,2,3)

- la persoanele sănătoase, un al doilea episod de varicelă nu este comun, dar acesta se poate înregistra, în special la persoanele cu imunodepresii.
- ca și în alte boli virale, reexpunerea la virus sălbatic poate duce la creșterea titrului de anticorpi, fără a provoca boală clinică sau viremie detectabilă.

Herpesul zoster apare atunci când VHZ latent se reactivează și cauzează boala recurentă.^(1,3)

- factorii asociați cu boala recurentă includ îmbătrânirea, imunosupresia, expunerea intrauterină la VHZ, cei care au avut varicelă la o vârstă tânără (sub 18 luni).
- la persoanele cu imunitate scăzută, VHZ poate disemina, cauzând leziuni cutanate generalizate și afectarea sistemului nervos central, implicare pulmonară și hepatică.
- erupția veziculară a herpes zoster, în general, apare unilateral și se distribuie pe traiectul unui nerv senzorial. Înainte de erupție pot exista durere și parestezii.

Diagnostic

- diagnosticul de laborator de rutină nu este necesar, dar este util în cazul diagnosticului diferențial sau pentru determinarea sensibilității.
- pot fi utilizate mai multe metode de detectare a VHZ, cultura din țesuturi, lichid vezicular, PCR, DFA (direct fluorescent antibody), teste serologice, latex aglutinare latex (LA) și enzime-linked immunosorbent assay (ELISA).^(1,2,3)
- testele serologice de rutină după vaccinare nu se recomandă.
- pentru diagnosticul varicelei acute, confirmarea serologică va include o importantă creștere a IgM prin orice test serologic standard.

Complicații:

Varicela acută este în general ușoară și autolimitată, dar se poate asocia cu diverse complicații.^(1,2,3)

Infecțiile bacteriene secundare ale veziculelor, cu stafilococ sau streptococ, sunt cea mai frecventă cauză de spitalizare și vizite medicale în ambulatoriu. Infecțiile secundare cu streptococ grup A pot provoca boli grave și pot duce la spitalizare sau deces.

Pneumonia în contextul varicelei este de obicei virală, dar poate fi și bacteriană, frecvent la copii mai mici de 1 an.

Afectarea sistemului nervos se poate prezenta sub formă de: *meningită aseptică și encefalită* (rară, dar poate duce la convulsii și comă); implicarea cerebelului poate duce la *ataxie cerebeloasă*, care se recuperează în general. *Implicarea cerebrală difuză* este mai frecventă la adulți.

Sindromul Reye este o complicație neobișnuită a varicelei și gripei și apare aproape exclusiv la copiii care sunt sub tratament cu aspirină în timpul bolii acute.

Alte complicații rare ale varicelei includ *mielita transversă, sindrom Guillain-Barré, trombocitopenie, varicela hemoragică, purpură fulminantă, glomerulonefrita, miocardita, artrita, orhita, uveita, irita și hepatita.*

Riscul de complicații în varicelă variază în funcție de vârstă.

- complicațiile pot apărea și în rândul copiilor sănătoși.
- ele apar mult mai frecvent la persoanele de peste 15 ani și la copii sub 1 an.
- persoanele imunocompromise au un risc ridicat de diseminare, iar boala implică mai multe sisteme și organe, putând deveni *fulminantă și hemoragică.*
- cele mai frecvente complicații la persoanele cu imunitate scăzută sunt pneumonia și encefalita.
- **nevralgia postherpetică** poate dura un an sau mai mult după episodul de herpes zoster. Poate afecta nervul ocular și poate determina de multe ori sechele.^(1,2,3)

Debutul varicelei materne la 5 zile înainte și 2 zile după naștere poate duce la infecția nou-născutului cu o rată de mortalitate mai mare de 30%.^(1,3)

Copiii născuți din mame cu debut de varicelă cu ≥ 5 zile înainte de naștere fac de obicei forme benigne, probabil din cauza transferului pasiv de anticorpi materni prin placentă.

Infecția cu VHZ în primele 20 de săptămâni de sarcină este asociată cu o varietate de anomalii la nou-născut, inclusiv greutate mică la naștere, hipoplazie a unei extremități, cicatrice tegumentare, atrofii musculare localizate, encefalită, atrofie corticală, corioretinită și microcefalie.

- **Nevralgia postherpetică poate dura un an sau mai mult după episodul de herpes zoster.**
- **Infecția în primele 20 de săptămâni de sarcină este uneori asociată cu:**
 - anomalii la nou-născut, inclusiv greutate mică la naștere;
 - hipoplazie a unei extremități;
 - cicatrice tegumentare;
 - atrofii musculare localizate;
 - encefalită, atrofie corticală, corioretinită și microcefalie.
- **Vaccinul întruște peste 16 ani de experiență.**
- **Se recomandă administrarea a 2 doze de vaccin, pentru a asigura protecția optimă împotriva varicelei.**

Imunoprofilaxie:

- virusul vaccinal a fost izolat de Takahashi la începutul anilor 1970, din lichid vezicular, de la un copil altfel sănătos, cu varicelă;^(1,2,3,7)
- pe baza acestei tulpini Oka a fost dezvoltat și vaccinul varicelic viu atenuat utilizat actual în Europa, care întruște peste 16 ani de experiență post-aprobare;
- toate vaccinurile bazate pe tulpina Oka s-au dovedit a fi înalt eficiente în prevenirea varicelei la subiecții vaccinați;
- vaccinul poate fi găsit atât sub formă monovalentă, cât și în combinații RORV

Eficacitatea în practică:

- a fost de 92% la copii 1-10 ani, într-un studiu desfășurat în Israel și de 100% pentru boala moderată sau severă; eficacitatea a fost de 88% pentru orice formă de varicelă, într-un alt studiu, la copiii între 1-5 ani.^(1,2,3,8)

- eficacitatea în timpul unui focar școlar, la copiii din Spania, a fost de 96,9% împotriva bolii moderate sau severe și 69,5% împotriva oricărei forme de varicelă;
- în Canada, datele de eficacitate au arătat 100% protecție împotriva bolii tipice, la 3 ani de la vaccinare;
- cu toate acestea, dovezi că titrurile de anticorpi sunt mai mari și că protecția este mai bună după administrarea unei scheme de 2 doze de vaccin au susținut recomandarea de utilizare a 2 doze în SUA în cadrul programului național de imunizare, începând cu 2006.⁽⁸⁾

Schema de vaccinare:^(1,3,8,9)

- pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 12 ani (inclusiv): se recomandă administrarea a 2 doze de vaccin, pentru a asigura protecția optimă împotriva varicelei.
- administrarea celei de-a 2 doze trebuie realizată la cel puțin 6 săptămâni după prima doză, dar în nici un caz la mai puțin de 4 săptămâni.
- adolescenți cu vârsta peste 13 ani și adulți: se recomandă administrarea a 2 doze de vaccin la un interval de minim 6 săptămâni, dar în nici un caz la mai puțin de 4 săptămâni.

Societatea Independentă a Experților Europeni în Vaccinologie (SIEVE)

recomandă utilizarea unei scheme cu două doze cât de repede situația financiară și practică o permite.⁽¹⁰⁾

Vaccinarea este recomandată ^(1,3,9,9)

- tuturor subiecților sănătoși, persoanelor sănătoase susceptibile (părinți, frați, personal medical), care vin în contact strâns cu subiecții cu risc crescut de a dezvolta forme severe de varicelă;
- pacienții cu risc crescut (leucemie, tratați cu medicamente imunosupresoare, corticosteroizi, pentru tumori maligne solide, boli cronice grave, cum sunt insuficiența renală cronică, bolile autoimune, bolile de collagen, astmul bronșic sever, cu transplant de organ) sunt predispuși la a dezvolta forme severe de varicelă.
- s-a demonstrat că vaccinarea cu tulpina OKA reduce complicațiile varicelei la acești pacienți.

Profilaxia post-expunere^(7,9)

- este recomandată administrarea vaccinului în 72 de ore de la expunere pentru a evita boala sau a dezvolta o formă ușoară, doar cu câteva vezicule;
- se poate utiliza și imunoglobulina pentru grupele de risc, gravide sau atunci când vaccinul este contraindicat, în maxim 96 de ore de la expunere.

Contraindicații și precauții:^(1,3,7,9)

- contraindicat la pacienții cu imunodeficiențe primare sau dobândite, cu un număr total de limfocite mai mic de $1.200/\text{mm}^3$ sau care prezintă alte semne de deficit imun celular, cum sunt pacienții diagnosticați cu leucemie, limfoame, discrazii sanguine, infecție cu HIV manifestată clinic, precum și la pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare (incluzând corticosteroizi în doze mari);
- contraindicat la subiecții cu hipersensibilitate sistemică cunoscută la neomicină, în timpul sarcinii. Mai mult, sarcina trebuie evitată timp de 3 luni după vaccinare;
- administrarea trebuie amânată la pacienții care prezintă boală acută febrilă severă;
- la subiecții sănătoși, prezența unei infecții minore nu reprezintă o contraindicație;
- în cazul pacienților tratați cu imunoglobuline sau care au primit transfuzii de sânge, vaccinarea trebuie amânată cel puțin trei luni, deoarece există riscul eșecului vaccinării, din cauza prezenței anticorpilor anti-varicelă dobândiți pasiv;
- administrarea medicamentelor care conțin acid acetilsalicilic sau a preparatelor pe bază de plante medicinale care conțin salicilați va fi evitată timp de 6 săptămâni după vaccinarea antivarielică, deoarece după administrarea salicilaților în timpul infecției cu virus varicelic, dobândită natural, a fost raportată apariția sindromului Reye.

Coadministrare:

- la persoanele sănătoase vaccinul poate fi administrat simultan cu orice alt vaccin;
- vaccinurile injectabile diferite trebuie administrate întotdeauna în locuri de injectare diferite.^(1,9)

Reacții adverse:^(1,3,8)

- în studiile clinice, cele mai frecvente reacții au fost durere, eritem, edem (mai frecvente la doza 2), febră, erupție cutanată tranzitorie. Datele de supraveghere postmarketing au menționat hipersensibilitate, anafilaxie, convulsii;
- vaccinul nu trebuie administrat intradermic și în nici o circumstanță intravenos.

Recomandări:

- vaccinul se administrează subcutanat;
- vaccinul se va păstra la frigider la $2-8^{\circ}\text{C}$, în ambalajul original;⁽⁹⁾
- în afară de vaccinare, aplicarea nici unei alte măsuri nu poate să controleze transmiterea varicelui și apariția cazurilor de herpes zoster, într-o comunitate susceptibilă, menționa OMS încă din 1998.⁽²⁾

Societatea Română de Pediatrie recomandă utilizarea vaccinului varicelic pentru imunizarea tuturor copiilor eligibili, având în vedere afectarea constantă anuală a copiilor cu vârste cuprinse între 1-4 ani (conform rapoartelor ECDC)⁽⁴⁾, în conformitate cu recomandările internaționale și rezumatul caracteristicilor produsului.

Definiție

Boala meningococică este o boală acută, potențial severă, cauzată de bacteria *Neisseria meningitidis*.

- *Neisseria meningitidis* este o cauză principală a meningitei bacteriene și a sepsisului, dar aceasta mai poate determina și pneumonie sau artrită septică.^(1,2)
- în prezent boala este prevenibilă prin vaccinare.

Agentul etiologic

- *N. meningitidis*, sau meningococul, este un germene aerob Gram negativ, diplococ.
- există mai multe variante antigenice ale polizaharidelor capsulare, ceea ce a impus clasificarea în 13 serogrupuri⁽³⁾ și 20 de serotipuri.
- polizaharidul capsular are rol în patogenitate, făcându-l rezistent la fagocitoză și la liza mediată de complement.

- *Meningococul este o cauză principală a meningitei bacteriene, sepsisului, dar poate determina pneumonie și artrită.*
- *Boala meningococică invazivă este raportabilă în majoritatea țărilor către departamentele de sănătate publică.*
- *Manifestări clinice:*
 - *incubație 3-4 zile;*
 - *meningită;*
 - *meningococemie.*
- *Complicații:*
 - *rată de fatalitate mare chiar sub tratament antibiotic;*
 - *sechele neurologice: surditate, paralizia unui membru.*

Mecanismele etiopatogenice

- bacteriile se atașează și se multiplică în celulele mucoasei nasofaringiene.
- într-o proporție mică (sub 1%) din persoanele colonizate, microorganismul trece din celulele mucoasei în fluxul sanguin și se răspândește în mai multe organe.
- la aproximativ 50% dintre persoanele cu bacteriemie, microorganismul traversează bariera hemato-encefalică și trece în LCR, cauzând meningita purulentă.
- o infecție de tract respirator superior în antecedente poate fi un factor favorizant.

Date epidemiologice

- boala meningococică apare la nivel mondial atât în forme endemice, cât și ca epidemie. Doar oamenii sunt sursa de meningococ. Mai mult de 10% dintre adolescenți și adulți sunt purtători asimptomatici de tulpini nepatogene (negrupabile).⁽¹⁾
- transmiterea este respiratorie sau prin contact direct.
- boala meningococică apare pe tot parcursul anului, cu incidență mai mare iarna și primăvara.
- contagiozitatea *N. meningitidis* este în general limitată.
- în 2009, la nivel mondial, Africa sub-sahariană a înregistrat cea mai mare incidență a **infecțiilor meningococice**. 80-85% dintre toate cazurile de

meningită în Centura meningitică africană au fost de grup A. În 14 state africane au fost raportate 88.199 cazuri suspecte și 5.352 decese.⁽⁴⁾

- în 2009, în **Europa**, majoritatea infecțiilor meningococice invazive au fost cauzate de serotipurile B și C. Un număr de 4.495 de cazuri noi (0,89/100.000 locuitori) au fost confirmate ca infecții meningococice invazive. În Europa, cea mai mare incidență a fost înregistrată în Irlanda (3,01/100.000) și Marea Britanie (1,93/100.000). Cea mai mică valoare a incidenței a fost evidențiată în Cipru (0,13/100.000), Bulgaria (0,21/100.000) și Letonia (0,22/100.000); cei mai afectați au fost copiii sub 5 ani (7,37/100.000 persoane), urmași de grupul de vârstă 15-24 ani (1,44/100.000).⁽⁵⁾
- în 2009, în **România**, au fost raportate 102 de cazuri noi de infecții meningococice invazive (0,47/100.000).⁽⁶⁾
- în 2010, în **România**, au fost înregistrate 75 de cazuri suspecte, din care 65 au fost confirmate. Mortalitatea determinată de infecțiile meningococice invazive a fost de 0,056/100.000. La 15 cazuri confirmate cu meningită meningococică (23,1%) s-a determinat serotipul: A – 1 caz; B – 11 cazuri; C – 2 cazuri și W135 – 1 caz.⁽⁷⁾

Transmitere

- meningococul se transmite prin aerosoli sau picături de secreții din nasofaringele persoanelor colonizate.

Tablou clinic

Perioada de incubație a bolii meningococice este de 3-4 zile (2-10 zile).

Meningita^(1,2,8)

- este cea mai comună formă de manifestare a bolii invazive și rezultă din diseminarea hematogenă a agentului patogen.
- infecția meningeală este similară cu alte forme de meningită purulentă acută, prin debut brusc cu febră, cefalee, rigiditate la nivelul mușchilor gâtului, de multe ori însoțite de alte simptome, cum ar fi greață, vărsături, fotofobie și stare mentală alterată.^(3,9)
- meningococul poate fi izolat din sânge, de până la 75% dintre persoanele cu meningită.

Meningococemia^(1,9)

- apare fără meningită la 5-20% dintre infecțiile meningococice invazive.
- această boală se caracterizează prin debut brusc cu febră și erupție sub forma de pete și/sau purpurică, de multe ori asociată cu hipotensiune arterială, șoc, hemoragie acută suprarenală și insuficiență multiplă de organ.

Forme mai puțin frecvente includ pneumonia (5-15% dintre cazuri), artrita (2%), otita medie (1%), și epiglotita (sub 1%).^(1,2)

Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii meningococice sunt:

- deficiențe în sistemul complementului și asplenie funcțională sau anatomică.
- persoanele cu infecție HIV au, probabil, un risc crescut pentru boală meningococică.
- anumiți factori genetici (polimorfisme genice pentru manoză-lectină și factorul de necroză tumorală) pot fi, de asemenea, factori de risc.
- membrii familiei unei persoane infectate au un risc crescut de boală meningococică.

Evoluție și complicații

- *rata de fatalitate* a bolii meningococice invazive este 9-12%, chiar cu tratament antibiotic adecvat.^(1,2)
- rata de fatalitate în meningococemie este de până la 40%.
- mai mult de 20% dintre supraviețuitori au sechele permanente, cum ar fi surditate, deteriorare neurologică sau paralizia unui membru.^(1,3,9)

Diagnostic

- boala meningococică invazivă este de obicei diagnosticată prin izolarea de *N. meningitidis* dintr-un teritoriu în mod normal steril;
- dacă în LCR se identifică diplococi gram-negativ, proba este puternic sugestivă pentru meningita meningococică;
- kituri de detectare a antigenului polizaharidic în LCR sunt rapide și specifice, dar rezultatele fals negative sunt comune, în special în serogrupul B.^(1,2,3)

Tratament

- prezentarea clinică a meningitei meningococice este similară cu alte forme de meningită bacteriană.
- prin urmare, se instituie tratament empiric, de primă intenție, cu antibiotice cu spectru larg (cefalosporine de generația III, vancomicină) până la obținerea culturilor corespunzătoare.^(1,2,3)

Profilaxie

În România este disponibil **vaccinul polizaharidic meningococic A+C**, indicat pentru imunizare activă împotriva infecțiilor invazive determinate de meningococii de serogrup A și C la adulți și copii, începând cu vârsta de 2 ani.^(1,2,10)

- este necesară o singură doză, rapelul fiind indicat în funcție de vârsta pacientului și de cea la care s-a administrat prima doză, serogrup și situația epidemiologică.
- la nivel european sunt disponibile vaccinuri polizaharidice conjugate, care acoperă mai multe serogrupuri A, C, W135 și Y.⁽²⁾

Contraindicații și precauții:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre componentii vaccinului sau reacții severe apărute după o vaccinare anterioară.
- se amână vaccinarea în caz de febră sau boli acute.

- *Răspândirea geografică a serogrupurilor este diferită.*
- *Boală prevenibilă prin vaccinare:*
 - *vaccinuri polizaharidice;*
 - *vaccinuri polizaharidice conjugate.*
- *Contraindicații:*
 - *hipersensibilitatea la componentele vaccinale;*
 - *reacții severe apărute după o vaccinare anterioară;*
 - *febră sau boli acute.*
- *Reacții adverse:*
 - *cefalee, eritem, edem, durere localizată tranzitorie;*
 - *iritabilitate, astenie, febră, diaree.*

Coadministrare:

- poate fi administrat simultan, dar în locuri de injectare diferite cu: vaccin tetanic, difteric, poliomielitic inactivat, tifoidic polizaharidic sau BCG.

Reacții adverse:

- în studii clinice au fost identificate următoarele reacții frecvente: cefalee, reacții locale (eritem, edem, durere localizată tranzitorie), iritabilitate, astenie, febră, diaree. Postmarketing au fost semnalate și urticarie, rash, erupție eritematoasă sau reacții anafilactice, anorexie, vărsături, meningism, convulsii, parestezie, mialgii, artralgii.⁽¹⁰⁾

Recomandări:

- vaccinul trebuie păstrat la frigider la 2-8°C; nu trebuie congelat și expus la lumină. După reconstituire se recomandă administrarea imediată.

Boala meningococică invazivă este raportabilă în majoritatea țărilor către departamentul de sănătate publică.^(1,2,10)

Definiție

Hepatita A este o boală acută autolimitată a ficatului, produsă de virusul hepatitic A.

- aproximativ 1,5 milioane de cazuri clinice de hepatită apar în fiecare an la nivel mondial.⁽¹⁾
- până în 2004, hepatita A fost cel mai frecvent tip de hepatită raportată în Statele Unite.⁽²⁾
- în epoca prevaccinală, metodele primare folosite pentru a preveni hepatita A au fost măsurile de igienă și de protecție pasivă prin administrarea imunoglobulinelor.
- asemănările dintre epidemiologia hepatitei virale A și poliomielitei sugerează că vaccinarea pe scară largă a persoanelor susceptibile poate reduce substanțial incidența bolii, prin eliminarea transmiterii virusului și, în cele din urmă, eliminarea infecției.

- *Hepatita A este o boală acută autolimitată a ficatului, produsă de virusul hepatitic A.*
- *Manifestări clinice:*
 - *incubație 28 zile;*
 - *febră, stare generală de rău;*
 - *anorexie, greață, disconfort abdominal;*
 - *urină închisă la culoare și icter.*
- *De obicei boala nu durează mai mult de 2 luni.*
- *Mulți copii sunt asimptomatici.*

Agentul etiologic

- hepatita virală A este cauzată de un virus ARN fără envelopă, clasificat ca un *Picornavirus*.^(2,3)
- oamenii sunt singura sursă de infecție.
- virusul hepatitei A (VHA) poate fi stabil în mediu luni de zile, la temperatură moderată și pH scăzut, dar poate fi inactivat de temperatură ridicată, $\geq 85^{\circ}\text{C}$, formol și clor.

Mecanismele etiopatogenice

- transmiterea este enterală și virusul se replică în ficat.
- viremia persistă timp de 1-3 săptămâni.
- la nivelul ficatului virusul produce un proces inflamator-necrotic acut, ce se remite spontan, fără sechele cronice.⁽³⁾

Date epidemiologice

- hepatita A se întâlnește în întreaga lume. Este endemică în special în Europa Centrală și America de Sud, Africa, Orientul Mijlociu, Asia și Pacificul de Vest^(2,4)
- în anul 2011, **la nivel mondial**, s-au înregistrat 1,4 milioane cazuri noi de **hepatită virală A (HVA)**.
- în anul 2009, **în SUA**, s-au înregistrat 21.000 de cazuri noi de HVA, din care 1987 cazuri simptomatice acute de HVA raportate.⁽⁵⁾
- în anul 2009, **în Europa**, HVA a determinat apariția a 17.370 cazuri confirmate de îmbolnăvire (3,44/100.000 locuitori). Cea mai mare incidență a fost raportată la copiii din grupul de vârstă 5-14 ani (8,4/100.000). Cele mai afectate

țări au fost Letonia (101/100.000), Slovacia (27/100.000), România (17,35/100.000) și Bulgaria (14/100.000)⁽⁶⁾

- în anul 2009, în **România** au fost evidențiate 3.731 cazuri noi de HVA (17,35/100.000 locuitori).^(6,7)
- focare cauzate de apele contaminate, care pot apărea în timpul inundațiilor, sau de sistemele de canalizare.
- persoanele infectate sunt contagioase 1-2 săptămâni înainte de debutul bolii, atunci când concentrația virusului în scaun este cea mai mare. Riscul scade și este minim la o săptămână după debutul icterului.^(2,3,4)

Factorii de risc sunt: tulburări de coagulare datorită administrării de factor VIII și IX concentrate.

- lucrătorii în industria alimentară pot disemina virusul în cazul îmbolnăvirii.
- copii cu forme asimptomatice pot, de asemenea, transmite mai frecvent virusul.

Transmitere

- transmiterea VHA se face preponderent pe cale enterală, prin contact direct, sau indirect, prin ingestia de alimente sau apă contaminate.^(8,9)
- deoarece virusul este prezent în sânge în timpul prodromului bolii, VHA a fost transmis în cazuri rare, prin transfuzie.
- după 10-12 zile, acesta este prezent în sânge și este excretat prin sistemul biliar în fecale.
- titruri maxime apar în timpul celor 2 săptămâni înainte de debutul bolii.
- deși virusul este prezent în ser, concentrația sa este de câteva ordine de mărime mai mică decât în fecale.
- excreția virusului începe să scadă de la debutul bolii clinice și, semnificativ, cu 7-10 zile de la debutul simptomelor.
- cele mai multe persoane infectate nu mai excretă virusul prin fecale din a treia săptămână de boală.
- copiii pot excreta virusul mai mult decât adulții.

Tablou clinic

Perioada de incubație a hepatitei virale A este de aproximativ 28 zile (15-50 zile)^(2,3,10)

- boala are de obicei un debut brusc cu febră, stare generală de rău, anorexie, greață, disconfort abdominal, urini hiperchrome și icter.

De obicei boala nu durează mai mult de 2 luni, deși 10%-15% dintre persoane au semne prelungite sau recurente și simptome până la 6 luni. Virusul poate fi eliminat și în timpul unei recidive.^(2,3)

- probabilitatea de boală simptomatică este direct corelată cu vârsta.
- la copiii mai mici de 6 ani, majoritatea (70%) infecțiilor sunt asimptomatice.⁽⁴⁾

- la copii mai mari și la adulți, infecția este de obicei simptomatică, cu icter care apare la mai mult de 70% dintre pacienți. Infecția cu VHA produce ocazional hepatită fulminantă.^(2,3,10)
- uneori este întâlnită și forma colestatică cu prurit și cu creșterea markerilor biochimici hepatici, bilirubinemie și scădere în greutate.
- mai puțin frecvent pot apărea manifestări extrahepatice: artralгии sau mialgii, glomerulonefrită, pancreatită, peritonită, nevrită.⁽³⁾

Evoluție

- vindecarea se produce spontan, fără sechele cronice, la peste 99% dintre pacienți.⁽³⁾

Diagnostic

- hepatita A nu se poate distinge de alte tipuri de hepatită virală pe bază clinică sau epidemiologică.
- testarea serologică este necesară pentru confirmarea diagnosticului.
- aproape toți pacienții cu hepatită acută A au IgM detectabile anti-VHA.
- IgM devin detectabile 5-10 zile înainte de debutul simptomelor și poate persista până la 6 luni.
- IgG anti-VHA apar în faza de convalescență a bolii și conferă protecție de durată împotriva bolii.^(2,3,10)

- *se recuperează spontan, fără sechele*
- *uneori apare forma colestatică cu prurit, creșterea markerilor biochimici hepatici, bilirubinemie și scădere în greutate.*
- *manifestări extrahepatice rare: artralгии sau mialgii, glomerulonefrită, pancreatită, peritonită, nevrită.*
- *Profilaxia se poate realiza prin administrarea unei scheme cu 2 doze de vaccine anti HVA, la interval minim de 6 luni.*

Complicații

- pot apărea manifestări extrahepatice, forme colestatice sau fulminante.

Tratament

Nu există nici un tratament specific pentru hepatita virală A, ci doar terapie simptomatică.⁽⁴⁾

Profilaxie

Vaccinul împotriva hepatitei A este disponibil în 2 formulări, pediatrică și pentru adulți. Formulele pediatriche se adresează persoanelor între 12 luni și 16 ani.^(1,11)

- mai mult de 97% dintre copii și adolescenți au prezentat titruri înalte de anticorpi la 1 lună de la prima doză. În studiile clinice, toți beneficiarii au avut niveluri protectoare de anticorpi după două doze.
- vaccinurile sunt foarte eficiente în prevenirea clinică a bolii, eficacitatea fiind de 94% în rândul a 40.000 de copii din Thailanda, cu vârste între 1-16 ani, care au primit 2 doze la interval de o lună și care locuiau în sate cu endemicitate crescută pentru VHA.⁽¹⁾

- datele privind persistența pe termen lung a anticorpilor și memoria imunitară, derivate din modele cinetice de declin al titrului de anticorpi, indică faptul că nivelul de protecție anti-VHA ar putea fi prezent timp de 20 de ani sau mai mult.^(1,2,3)
- mecanismele celulare pot contribui la protecție pe termen lung, dar acest lucru este încă necunoscut. Necesitatea de doze de rapel va fi determinată de studiile de supraveghere postmarketing.

Schema de vaccinare:

- în SUA a fost introdus în 1995, pentru persoanele cu risc crescut pentru infecție, în special la călători. În 2005, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a recomandat ca toți copiii să fie vaccinați împotriva hepatitei A, la 12 și 23 de luni.⁽²⁾
- persoanele cu risc crescut de infecție cu VHA sau care sunt la risc crescut de complicații ale infecției ar trebui să fie vaccinate de rutină.^(1,11)
- copiii cu vârsta între 1 și 16 ani ar trebui să primească o singură doză, urmată de o doză de rapel la 6-12 luni^(2,12,13) (maximum 5 ani) mai târziu; vaccinul trebuie administrat intramuscular, în deltoid.
- finalizarea seriei cu același produs este de preferat; cu toate acestea, în cazul în care inițial produsul utilizat nu este disponibil sau nu este cunoscut, vaccinarea cu produsul disponibil este acceptabilă.
- intervalul minim dintre doze este de 6 luni. În cazul în care intervalul între doze depășește 18 luni nu este necesar să se repete prima doză.
- protecția față de hepatita virală A prin vaccinare ar trebui să fie luată în considerare pentru persoanele ≥ 1 an care călătoresc sau lucrează în țările endemice cu risc ridicat. Acestea includ toate zonele lumii, cu excepția Canada, Europa de Vest, Scandinavia, Japonia, Noua Zeelandă și Australia.⁽¹¹⁾
- călătorii care aleg să nu primească vaccinul ar trebui să primească o singură doză de IG (0,02 ml/kg), care oferă protecție împotriva infecției cu VHA de până la 3 luni.⁽⁴⁾
- persoanele cu boli hepatice cronice sunt la risc crescut de hepatită fulminantă cu virus A în cazul în care ar deveni infectate și ar trebui să fie vaccinate. Persoanele receptive care vor primi un transplant de ficat ar trebui să fie vaccinate.
- vaccinarea este recomandată pentru personalul medical, persoanele care lucrează în centrele de îngrijire a copilului, sau în managementul deșeurilor (canalizare sau instalatori).
- infecția cu VHA produce imunitate pentru toată viața. Riscul de evenimente adverse la persoanele vaccinate seropozitive pentru HAV nu este mai mare decât pentru persoanele serologic negative. Testarea după vaccinare nu este indicată, din cauza ratei mare de răspuns la vaccinare în rândul adulților și copiilor.

Contraindicații și precauții:

- istoric de reacție alergică severă (anafilaxie) la componentele vaccinului sau ca urmare a unei doze anterioare.
- vaccinarea persoanelor cu boli acute moderate sau severe ar trebui să fie amânată.
- deoarece vaccinul împotriva hepatitei virale A este un vaccin inactivat, nu sunt necesare precauții speciale la imunocompromiși, deși răspunsul la vaccin poate fi sub nivelul optim.

Reacții adverse:⁽³⁾

- cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt locale, durere la locul de injectare, eritem, edem, raportate la 20-50% dintre beneficiari. Aceste simptome sunt în general, ușoare și autolimitate.
- reacții sistemice ușoare, stare generală de rău, oboseală, febră sunt raportate la sub 10% dintre beneficiari. Nu au fost raportate reacții adverse grave.

Recomandări:

Vaccinul hepatitic A trebuie depozitat și transportat la 2-8°C și nu trebuie să fie congelat.

Imunoglobulina (IG) este de obicei administrată pentru profilaxia post-expunere la persoanele receptive. Vaccinul poate fi utilizat și pentru profilaxia post-expunere la persoanele sănătoase între 12 luni și 40 de ani. Imunoglobulina este preferată la persoanele peste 40 de ani, copiii sub 12 luni și imunocompromiși.^(2,3,4)

Definiție

Gripa este o boală infecțioasă virală extrem de contagioasă. În 1936, Burnet a descoperit că virusul gripal ar putea fi cultivat pe ouă de găină embrionate. Acest lucru a condus la descoperirea caracteristicilor virusului și la dezvoltarea vaccinurilor inactivate. Eficacitatea protectoare a acestor vaccinuri a fost determinată în 1950.^(1,2)

Agentul etiologic

- virusul gripal este un virus ARN unicatenar, sub formă elicoidală și face parte din familia *Orthomyxoviridae*. Există mai multe tipuri determinate de diferențele antigenice în matricea internă și proteinele nucleare A, B, și C^(1,3). Gripa de tip A are subtipuri, care sunt determinate de antigenele de suprafață, hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N). Există trei tipuri de hemaglutinină la om (H1, H2 și H3) care au un rol în mecanismul de atașare a virusului de celule și două tipuri de neuraminidază (N1 și N2) care au rol în penetrarea virusului în celule^(1,3).
- gripa A prezintă forme moderate până la severe și poate afecta toate grupele de vârstă. Virusul infectează oamenii și unele animale și păsări. Sursele de virus gripal A pot fi păsările acvatice. Gripa B provoacă, în general, boală mai ușoară decât tipul A și în primul rând afectează copiii. Virusul gripal B este mult mai stabil decât tipul A. Acesta afectează doar oamenii. Gripa C este rareori raportată la oameni și probabil că cele mai multe cazuri sunt subclinice. Nu a fost asociată cu epidemii^(1,3,4).

- **Gripa este o boală infecțioasă virală sezonieră extrem de contagioasă.**
- **Virusul gripal suferă modificări antigenice:**
 - *majore – shift – pandemii;*
 - *minore – drift – epidemii.*
- **Manifestări clinice:**
 - *incubație 2 zile;*
 - *febră, mialgie la nivelul musculaturii spatelui;*
 - *disfagie, tuse neproductivă;*
 - *cefalee și stare generală de rău.*
- **Aspirina nu este recomandat a fi utilizată la sugari, copii sau adolescenți, deoarece crește riscul de apariție a sindromului Reye.**

- nomenclatura pentru a descrie tipul de virus gripal este exprimată în această ordine: 1) tipul de virus; 2) regiunea geografică în care a fost izolat pentru prima dată; 3) numărul tulpinii; 4) anul izolării; și 5) subtipul de virus^(1,3,4).

Mecanismele etiopatogenice

- în urma transmiterii respiratorii, virusul se atașează și pătrunde în celulele epiteliale respiratorii, în trahee și bronhii, unde se produce replicarea virală, ceea ce duce la distrugerea celulei gazdă. Viremia a fost rareori documentată. Virusul se gasește în secrețiile respiratorii timp de 5-10 zile.^(3,5)

Date epidemiologice

Modificările antigenice: hemaglutinina și neuraminidaza se schimbă periodic, aparent din cauza evoluției secvențiale în cadrul sistemului imunitar sau populației parțial imune. Acest ciclu se repetă continuu^(1,3,4).

- shiftul este o schimbare antigenică majoră a uneia sau ambelor antigene de suprafață (H sau N), care are loc la intervale variabile. Acest tip de mutații pot duce la pandemii^(1,3,4).
- driftul este o schimbare minoră a antigenelor de suprafață care duce la mutații punctiforme într-un segment de genă. Acest tip de mutații pot duce la epidemii, deoarece protecția populației prin expunerile anterioare la virusuri similare este incompletă. Driftul apare la toate cele trei tipuri de virus gripal (A, B, C)⁽³⁾.
- CDC a estimat că virusul gripal pandemic A/H1N1 a cauzat îmbolnăvirea a mai mult de 60 de milioane de americani și a condus la peste 270.000 de spitalizări și 12.500 de decese.⁽³⁾
- în 2010, **la nivel mondial**, au fost raportate 48 de cazuri de gripă A (H5N1), dar nici unul dintre cazuri nu a fost semnalat în Europa.⁽⁶⁾
- în 2009, în **Europa**, 48.317 probe au fost recoltate prin sistemul santinelă în sezonul epidemic 2009/2010 și au fost detectate 17.089 probe pozitive. Dintre acestea, 16.924 (99,0 %) au fost serotip A și 165 (1,0 %) tip B de virus gripal. Din totalul de 16.242, 16.198 (99,7 %) au fost A(H1N1)/2009, 36 (0,2%) au fost virus sezonier A(H1) și 8 (< 0,1 %) au fost virus A(H3). Cea mai mare incidență a fost raportată la grupul de vârstă 0-14 ani.⁽⁶⁾
- **în România**, 7.008 de cazuri noi de îmbolnăvire prin gripă A/H1N1 au fost confirmate în perioada 27.05.2009 – 08.04.2010: 5.810 au fost confirmate de laborator; 1.198 confirmate pe criterii clinice și epidemiologice. A fost înregistrat un număr de 122 decese prin gripă A/H1N1. Rata de fatalitate a fost de 1,7%, iar cele mai multe decese (48,3% din total) au fost la grupa de vârstă 30-44 ani. De asemenea, 359 de cazuri, reprezentând 5,1% din total, au fost înregistrate la gravide. 180 de cazuri, reprezentând 2,6% din total, au fost înregistrate la personalul medicosanitar. Repartiția pe grupe de vârstă a indicat o incidență crescută la grupul de vârstă 5-14 ani.⁽⁷⁾

Transmitere

- virusul gripal se transmite în principal de la persoană la persoană prin picături Flügge, atunci când persoanele bolnave tușesc sau strănută, sau prin contact direct sau indirect cu secrețiile respiratorii ale acestora.^(1,3)
- este foarte contagioasă, adulții pot transmite virusul gripal în incubație cu o zi înainte, până la aproximativ 5 zile după debutul simptomelor. Copiii sunt contagioși pentru mai mult de 10 zile.
- ratele de atac în epidemii sunt mai mici decât în pandemii. În emisfera nordică, epidemiile apar, de obicei, toamna târziu și primăvara devreme. În emisfera de sud, epidemiile apar de obicei cu 6 luni înainte sau după cele din emisfera nordică. Focare sporadice pot fi uneori localizate în familii, școli și comunitățile izolate^(3,5).
- copiii au de obicei cele mai mari rate de atac în timpul focarelor de gripă în comunitate. Aceștia reprezintă, de asemenea, o sursă majoră de transmitere a gripei în cadrul comunităților^(3,5)

Tablou clinic

- **perioada de incubație** pentru gripă este de obicei de 2 zile, dar poate varia (1-5 zile)^(1,3). Severitatea gripei depinde de experiența anterioară cu variante de virus înrudite antigenic. În general, doar aproximativ 50% dintre persoanele infectate vor dezvolta clinic simptome tipice de gripă.
- **gripa** este caracterizată prin debut brusc de febră, mialgie la nivelul musculaturii spatelui, disfație, tuse neproductivă, cefalee și stare generală de rău.^(1,3) Febra este de obicei 38-39°C și însoțită de curbură. Tusea este considerată a fi un rezultat al distrugerii epiteliului traheal. Alte simptome pot include rinoree, dureri/senzație de arsură în piept și ocular (fotofobie).^(2,3)
- simptomele generale și febra durează de obicei 2-3 zile, rareori mai mult de 5 zile^(2,3) și pot fi ameliorate prin administrare de medicamente antitermice, antialgice, simptomatice etc. Aspirina nu este recomandat a fi utilizată la sugari, copiii sau adolescenți, deoarece crește riscul de apariție a sindromului Reye.⁽³⁾

Evoluție

- recuperarea este de obicei rapidă, dar unii pacienți pot avea perioade mai lungi de depresie și astenie, ce durează câteva săptămâni.

Diagnostic

- diagnosticul de gripă este de obicei suspectat pe baza simptomelor clinice caracteristice, în special în cazul când gripa a fost raportată în comunitate^(1,3).
- virusul poate fi izolat din naso-faringe în termen de 3 zile de la debutul bolii^(2,3)
- cultura necesită un minimum de 48 de ore pentru a demonstra prezența virusului și 1-2 zile suplimentare pentru a identifica tipul de virus. Ca urmare, cultura este de ajutor în stabilirea etiologiei în epidemii, dar nu în managementul cazurilor individuale.⁽³⁾
- confirmarea serologică necesită demonstrarea creșterii semnificative a IgM. Se fac 2 testări în faza acută, la mai puțin de 5 zile de la debut, și în convalescență, 10-21 de zile (de preferat 21 de zile) după debut. Reacția de fixare a complementului (CF) și testele de hemaglutinino-inhibare (HI) sunt testele serologice cel mai frecvent utilizate. Diagnosticul necesită cel puțin o creștere de patru ori a titrului de anticorpi. Există și teste rapide de diagnostic pentru antigenul gripei, care permit celor din colectivități evaluarea necesității utilizării antiviralelor.⁽¹⁾

Complicații

Pneumonia, cel mai frecvent:

- pneumonie bacteriană secundară (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sau *Staphylococcus aureus*).^(1,3)

- pneumonia virală este o complicație mai puțin frecventă, cu o rată de fatalitate ridicată.

Alte complicații pulmonare includ agravarea BPOC și exacerbarea bronșitei cronice și a astmului⁽⁸⁾.

Alte complicații: miocardita și encefalita, sindrom Guillaume-Barre⁽²⁾. Copiii pot asocia sinuzită sau otită⁽⁴⁾.

Sindromul Reye este o complicație care apare aproape exclusiv în cazul copiilor care iau aspirină, în principal în asociere cu gripa B (sau virusul varicelo-zosterian); se manifestă prin vărsături și confuzie, care poate progresa la comă din cauza edemului cerebral. Afectează în principal ficatul și SNC⁽³⁾.

- mortalitatea raportată este de 0,5-1/1.000 de cazuri. Majoritatea deceselor apar în rândul persoanelor peste 65 de ani.⁽³⁾
- riscul de complicații și spitalizări datorate gripei sunt mai crescute în rândul persoanelor ≥ 65 de ani, copiilor mici, precum și în rândul persoanelor de orice vârstă, cu afecțiuni medicale asociate. Copiii au de obicei cele mai mari rate de atac în timpul focarelor de gripă în comunitate. Aceștia servesc, de asemenea, ca o sursă majoră de transmitere a gripei în cadrul comunităților⁽¹⁾.

• **Complicații:**

- *pneumonia;*
- *exacerbarea bronșitei cronice și astmului;*
- *miocardita, encefalita;*
- *otita, sinuzita la copii.*
- **Profilaxie prin vaccinare:**
- *copii ≥ 9 ani, 1 doză;*
- *copiii 6 luni - 8 ani cărora li se administrează vaccin gripal pentru prima dată, 2 doze la interval de cel puțin 1 lună între ele.*
- **Reacții adverse:**
- *durere, eritem, indurație;*
- *rar febră, frisoane, mialgii.*
- **Măsurile de supraveghere sunt destinate monitorizării prevalenței, a circulației și detecției tulpinilor noi, necesare formulării vaccinurilor; detectarea rapidă a focarelor și măsuri specifice de control al bolii.**

Tratament

- Tratamentul gripei necomplicate este de susținere, cu repaus, antipiretice și analgezice.
- Profilaxia cu medicamente antivirale poate fi utilă pentru persoanele nevaccinate, în cazul în care apare un focar, în perioada de 2 săptămâni după vaccinare, necesare pentru dezvoltarea protecției prin anticorpi, sau în cazul în care tulpinile circulante sunt diferite de cele din vaccin.
- Medicamentele antivirale pot fi utilizate și în tratamentul persoanelor care dezvoltă gripă.

Imunoprofilaxie

Există 2 tipuri de vaccin antigripal: vaccin trivalent gripal inactivat (TIV), cel mai utilizat⁽⁸⁾, administrat intramuscular și care conține în prezent trei tulpini inactivate de virus, tip A (H1N1), tip A (H3N2) și tip B, și vaccin viu atenuat^(2,3,8,9).

Vaccinul trivalent (TIV)

- Este imunogen pentru un sezon, din cauza scăderii titrurilor de anticorpi induse de vaccin și mutațiilor antigenice de circulație a virusurilor gripale⁽¹⁾.

- Eficacitatea vaccinului gripal variază în funcție de similitudinea tulpinilor vaccinale cu tulpinile circulante și de vârsta și starea de sănătate a beneficiarului^(1,3). Vaccinurile protejază până la 90% dintre persoanele vaccinate sănătoase sub 65 de ani^(1,3) și numai 30%-40% dintre persoanele ≥ 65 de ani^(1,3).
- Deși vaccinul nu este foarte eficient în prevenirea bolii clinice în rândul persoanelor în vârstă, este eficace în prevenirea complicațiilor și deceselor^(1,3). Vaccinul este 50%-60% eficient în prevenirea spitalizării și 80% eficient în prevenirea mortalității.
- Campania de vaccinare debutează de la mijlocul lunii octombrie și durează până în luna mai. Vaccinarea grupelor de risc ar trebui să fie finalizată până în decembrie.

Schema de vaccinare:^(1,3,10,11,12)

- pentru persoanele ≥ 9 ani, o doză de vaccin, anual
- copiii între 6 luni și 8 ani cărora li se administrează vaccin gripal pentru prima dată ar trebui să fie imunizați cu 2 doze administrate la interval de cel puțin 1 lună între ele.
- vaccinul se administrează intramuscular.

Contraindicații și precauții pentru vaccinare:

- Persoanele cu o reacție alergică severă (anafilaxie) la componentele vaccinului sau ca urmare a administrării unei doze anterioare nu ar trebui vaccinate.
- Persoanele cu boală acută moderată sau severă nu ar trebui vaccinate până la îmbunătățirea stării de sănătate. Istoric de sindrom Guillaume-Barré (SGB), în termen de 6 săptămâni de la administrarea anterioară de vaccin gripal trivalent, este o măsură de precauție.^(3,5)
- Sarcina, alăptarea sau imunosupresia nu sunt contraindicații pentru vaccinare cu vaccin gripal inactivat.

Reacții adverse posibile:

- locale, sunt cele mai frecvente și includ durere, eritem și indurație la locul de injectare; sunt tranzitorii și durează, în general, 1-2 zile. Reacțiile locale sunt raportate la 15%-20% dintre persoanele vaccinate.
- simptome sistemice nespecifice, inclusiv febră, frisoane, stare generală de rău, mialgii și sunt raportate la mai puțin de 1% din beneficiari. Aceste simptome apar de obicei la cei fără expunere anterioară la antigenele virale din vaccin. Apar, de obicei, în termen de 6-12 ore de la vaccinare și până la 1-2 zile postvaccinare și frecvențele sunt comparabile cu administrarea de placebo.
- reacții de hipersensibilitate imediată, cum ar fi urticarie, edem angioneurotic, astm alergic sau anafilaxie sistemică, apar rar, legate probabil de alergie la proteinele de ou, pe care a fost cultivat antigenul⁽³⁾.
- asocierea între sindromul Guillaume-Barre și vaccinarea împotriva gripei este de așteptat să fie mai mare în rândul persoanelor cu o istorie de SGB decât în rândul persoanelor care nu au o istorie de SGB.⁽³⁾

Recomandări:

- Vaccinul antigripal inactivat se păstrează și se transportă la 2-8°C și nu trebuie congelat⁽¹⁰⁾.
- Măsurile de supraveghere a gripei sunt destinate monitorizării prevalenței, a circulației și detecției tulpinilor noi, necesare pentru formularea vaccinurilor; detectarea rapidă a focarelor și asistența de control a bolii, prin aplicarea rapidă a acțiunilor de prevenire (de exemplu, chimioprofilaxie persoanelor nevaccinate cu grad ridicat de risc)^(1,3).

Definiție

Este una dintre cele mai comune infecții cu transmitere sexuală.^(1,2,3) Relația causală dintre Papilloma virusul uman (HPV) și cancerul de col uterin a fost susținută de studii epidemiologice publicate încă din anii '90^(1,4) și certificată în 2008, prin atribuirea premiului Nobel, profesorului Zur Hausen.

Agentul etiologic

Virusul papilloma este un virus ADN, care face parte din familia *Papovaviridae*.

- există mai mult de 100 de tipuri de HPV care produc infecție la om^(5,6)
- au agresivitate diferită, fiind împărțite în virusuri cu risc redus de degenerescență malignă (tipurile 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55) și HPV cu risc crescut (ex. tipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)⁽⁷⁾
- o parte din infecții afectează epitelul cutanat, producând veruci;
- 40 de tipuri afectează mucoasa genitală, dintre care 15 afectează mucoasa colului uterin, determinând, în timp, cancer de col uterin.
- aceste tulpini sunt cu risc înalt oncogen, fiind regăsite în 99,7% dintre cazurile de cancer de col uterin.^(5,6)
- 70% dintre cancerele cervicale sunt asociate cu o infecție cu HPV 16 și 18, la nivel mondial.^(1,4)
- HPV mai este responsabil și de apariția cancerului vulvar, vaginal, de penis și anus.⁽⁶⁾

Mecanismele etiopatogenice

Infecția cu un anumit tip de HPV cu risc oncogen este considerată necesară pentru dezvoltarea cancerului de col uterin.

- infecția cu HPV apare la nivelul epitelului bazal.
- ciclul de viață viral se desfășoară în întregime în epiteliu și nu determină viremie, moarte celulară și inflamație; determină însă imunosupresie locală cauzată de proteinele virale.⁽⁸⁾
- infecția naturală nu duce la dezvoltarea titrurilor de anticorpi protectori și nu protejează împotriva reinfectării sau reactivării.⁽⁹⁾
- deși incidența infecției este mare, majoritatea acestora se vindecă spontan, fără a duce în timp la dezvoltarea cancerului de col uterin.
- un procent mic de persoane dezvoltă infecție persistentă⁽²⁾, care evoluează spre cancer de col uterin invaziv pe parcursul a 10-15 ani de zile, trecând prin mai multe stadii de infecție intraepitelială de diverse grade: CIN 1 – se vindecă spontan; CIN 2 și CIN 3 sunt considerate leziuni preneoplazice.^(1,10,11)

Date epidemiologice

- infecția cu HPV se întâlnește la nivel mondial.
- infecția apare la scurt timp de la debutul vieții sexuale. Vârsta tânără (femeile sub 25 de ani) reprezintă un factor de risc pentru infecție.

- HPV 16 și 18 sunt cele mai comune tipuri de HPV, ce produc infecție la femeile tinere, active sexual⁽¹²⁾
- cancerul de col uterin este a doua cea mai comună formă de cancer, după cancerul de sân, la femei între 15-44 de ani în Uniunea Europeană (UE).⁽⁶⁾ În România, cancerul de col uterin este principala cauză de mortalitate prin cancer la femeile cu vârste între 15 și 44 de ani.
- în SUA, aproximativ 20 de milioane de persoane sunt infectate cu HPV și anual 6 milioane sunt declarate ca și cazuri noi de infecție. Cel puțin 50% dintre femeile și bărbații activi sexual se infectează cu HPV, la un anumit moment, în decursul vieții. Un număr de 12.000 de femei sunt diagnosticate în fiecare an cu cancer de col uterin, asociat în majoritatea cazurilor, cu infecția HPV. De asemenea, infecția HPV se poate asocia și cu alte neoplazii, astfel încât în fiecare an sunt identificate: 1.500 femei care prezintă infecție HPV asociată cu cancerul vulvar, 500 femei cu cancer vaginal, 400 bărbați cu cancer penian, 2.700 femei și 1.500 bărbați cu cancer anal și alte 1.500 femei și 5.600 bărbați la care infecția HPV este asociată cancerelor orofaringiene^(13,14)
- în anul 2008 (cel mai recent an pentru care sunt disponibile date statistice), la nivel mondial s-au identificat 530.232 cazuri noi de cancer de col uterin și 275.008 decese cauzate de această neoplazie.^(15,16,17)
- în 2008 România se situa pe primul loc în Europa în ceea ce privește incidența ($23,9^0/_{0000}$) și mortalitatea ($18,9^0/_{0000}$ loc) prin cancer de col uterin.^(18,19,20)
- la nivel mondial, la femeile cu cancer de col uterin prevalența infecției cu HPV a fost de 54,4% HPV 16 și 16,5% HPV 18, iar la persoanele cu leziuni HGSIL 44,1% - HPV 16, 9,4% - HPV 31 și 7,7% - HPV 58.^(16,18)
- în Europa de Est, la femeile cu cancer de col uterin prevalența infecției cu HPV a fost de 60% HPV 16 și 14,5% HPV 18, iar la persoanele cu leziuni HGSIL 52% - HPV 16, 6,7% - HPV 33 și 4,9% - HPV 18.^(18,21)

Transmiterea

Se transmite prin contact direct, de obicei sexual, cu o persoană infectată, dar și prin autoinoculare. Există riscul de transmitere de la mamă la făt în timpul nașterii, dar și transplacentar (tipurile 16, 18)⁽⁷⁾

Tabloul clinic

Majoritatea infectiilor cu HPV sunt asimptomatice. Manifestările clinice includ: leziuni epiteliale, benigne și/sau maligne, anogenitale, orofaringiene și cutanate, veruci epiteliale (vulgară, plantară, plană, acuminată), condiloame, papiloame, atipie koilocitolică, leziuni precanceroase epiteliale (CIN1/CIN2) și proliferare malignă in situ și/sau invazivă, veruci, leziuni intraepiteliale cervicale și cancer, cel mai frecvent fiind cancerul de col uterin.

Diagnostic

- cele mai multe cazuri de infecții evolutive pot fi depistate prin efectuarea unui test citologic Babeș-Papanicolau, care poate pune în evidență leziunile precursore cancerului de col uterin. Acest test intră în categoria metodelor de prevenire secundară a cancerului de col uterin și este util pentru depistarea și tratamentul precoce, de obicei chirurgical, al leziunilor.^(11, 22)
- recomandările generale menționează că orice femeie trebuie să efectueze un astfel de test regulat, în special la 3 ani de la debutul vieții sexuale și ulterior după o schemă standard privind ritmicitatea testărilor.
- determinarea ADN-ului HPV în probele biologice
- colposcopia și biopsia

Evoluția și complicațiile

- cele mai multe infecții HPV de la nivelul colului uterin se rezolvă spontan în 1-2 ani, însă unele femei pot dezvolta cancer de col uterin, după 10-15 ani de infecție cronică cu un tip oncogen de HPV.
- etapele intermediare în dezvoltarea cancerului de col uterin pot fi depistate prin efectuarea testului Babeș-Papanicolau, care poate evidenția leziuni în diverse stadii evolutive, leziuni de grad scăzut sau de grad înalt, carcinom in situ și apoi cancer invaziv.⁽⁶⁾
- infecția cu HPV poate progresa spre cele 2 tipuri comune de cancer de col uterin, la nivel mondial, carcinomul cu celule scuamoase și, respectiv, adenocarcinomul.^(1,8,23)
- tipurile HPV 16 și 18 sunt asociate cu aproximativ 70% dintre carcinoamele scuamoase și aproximativ 85% dintre adenocarcinoame.⁽²⁴⁾
- suplimentar cancerului de col uterin, HPV este considerat a fi responsabil și pentru cancerul anal, vulvar, vaginal, penian și unele cazuri de cancer oral și faringian.

Tratament

- nu există tratament specific.

Profilaxie

- utilizarea metodelor de protecție uzuale, cum ar fi prezervativele, pot reduce incidența infecțiilor cu HPV, dar nu le elimină.⁽¹⁾
- screeningul regulat pentru cancerul de col uterin (efectuarea examenului citologic Babeș-Papanicolau) poate facilita depistarea leziunilor în stadiu incipient. Screeningul este și o metodă complementară vaccinării în prevenirea cancerului de col uterin.

Vaccinul HPV: în prezent sunt disponibile 2 vaccinuri subunitare, care conțin proteina majoră L1 din componenta capsidului viral extern, produsă prin

tehnologia ADN-ului recombinant. Această proteină este non-infecțioasă, non-oncogenă și formează prin autoasamblare o capsulă goală, fără material genetic, care mimează virusul și are rol antigenic, ajutând la dezvoltarea răspunsului imun.

Imunogenicitatea și eficacitatea vaccinurilor:

- vaccinurile HPV determină un răspuns imun crescut, mai mult de 99% dintre persoanele vaccinate, cu vârste între 9 și 55 de ani, dezvoltând anticorpi ca răspuns la tipurile de HPV incluse în vaccinuri, la 1 lună după completarea schemei cu trei doze.^(1,6)
- nu este încă stabilit titrul minim de anticorpi, considerat ca titru protector.⁽⁶⁾
- au eficacitate maximă în prevenirea infecțiilor persistente, a noilor infecții și a leziunilor cervicale intraepiteliale precanceroase, CIN2/3 asociate cu tipurile vaccinale.⁽¹²⁾
- conform studiilor de fază 2 și 3, vaccinurile sunt 100% eficiente în prevenirea infecției persistente cu HPV și a leziunilor CIN 2/3 la femeile neexpuse la serotipurile vaccinale.⁽¹²⁾
- există dovezi de protecție încrucișată față de tulpinile de HPV care nu sunt incluse în vaccin, dar care sunt înrudite filogenetic cu serotipurile vaccinale.⁽⁶⁾
- durata de protecție ca urmare a vaccinării nu este cunoscută. Perioada maximă de urmărire a protecției a fost de 8,4 ani.⁽²⁵⁾
- utilizând nivelul de anticorpi anti-HPV 16 și anti- HPV 18 la 6,4 ani de urmărire postvaccinală, modelele matematice au permis estimarea că răspunsul imun se poate menține peste nivelul indus de infecția naturală pentru cel puțin 20 de ani.⁽²⁶⁾

Schema de vaccinare:

- în mod ideal, vaccinul trebuie administrat înainte de expunerea la HPV, respectiv înainte de debutul vieții sexuale.
- Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) recomandă vaccinarea pentru prevenirea cancerului de col uterin și a leziunilor precanceroase.⁽¹⁾
- ambele vaccinuri HPV sunt administrate intramuscular într-o serie de trei doze la: 0, 1, 6 luni sau 0, 2, 6 luni, în funcție de preparat. Există și scheme adaptate la diverse strategii vaccinale.^(27, 28)
- vârsta recomandată pentru vaccinare este între 9 și 26 de ani.
- pot fi administrate concomitent cu vaccinurile adecvate vârstei (Tdap, meningococic, hepatitic B, vaccinul hepatitic combinat A și B)
- nu există dovezi că tratamentul cu contraceptive influențează eficacitatea vaccinului (în studii, 60% dintre femei utilizau contraceptive).

Contraindicații și măsuri de precauție:

- reacție alergică severă la componentele vaccinale sau în urma unei doze anterioare

- boală acută moderată sau severă
- nu se utilizează în timpul sarcinii

Reacții adverse:

- reacțiile cele mai frecvent raportate în studiile clinice au fost durere, roșeață, edem la locul administrării vaccinului, febră.

Recomandări

- după utilizarea în practica curentă au fost raportate și amețeli, greață, mialgii și stare de rău, cu aceeași frecvență ca în rândul persoanelor nevaccinate.
- cazuri de sincopă au fost raportate în rândul adolescenților, fiind indicată supravegherea 15 minute după administrare.⁽²⁹⁾
- vaccinurile HPV se depozitează și se transportă la 2°-8°C și nu trebuie expuse la îngheț. Vaccinul expus la congelare nu mai poate fi administrat.
- impactul potențial al vaccinării anti-HPV 16 și 18 poate reduce cu 41-57% leziunile precanceroase de grad înalt și cu 65-77% cancerul de col uterin invaziv^(5, 30-32)
- Organizația Mondială a Sănătății recunoaște cancerul cervical ca o problemă de sănătate publică și recomandă ca vaccinarea HPV să fie introdusă în programele naționale de imunizare, cu precizarea că este necesar de asemenea și un program de screening și tratament pentru cancerul de col uterin.⁽³³⁾
- peste 40 de țări la nivel mondial recomandă vaccinarea de rutină a fetițelor de vârstă școlară și adolescentelor⁽³⁴⁾

Calendarul național de vaccinare 2012*

Vârsta recomandată	Vaccinul	Comentarii
<i>Primele 24 de ore 2-7 zile</i>	<i>Hep B BCG</i>	<i>În maternitate</i>
<i>2 luni</i>	<i>DTaP-VPI-Hib-HVB</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>4 luni</i>	<i>DTaP-VPI-Hib</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>6 luni</i>	<i>DTaP-VPI-Hib-HVB</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>12 luni</i>	<i>DTaP-VPI-Hib, RRO</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>4 ani**</i>	<i>DTaP</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>6 ani</i>	<i>DTaP-VPI</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>7 ani (în clasa I)</i>	<i>RRO</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>9 ani***</i>	<i>VPI</i>	<i>Medic de familie</i>
<i>14 ani</i>	<i>dT</i>	<i>Medic de familie</i>

*Se aplică începând cu 1 iunie 2012

**Se realizează în anul 2012 până la epuizarea stocurilor de vaccin existent în teritoriu.

***Se realizează până în anul 2014.

Anexa 2

Aceasta este cea mai recentă versiune a recomandărilor OMS și sumarizează recomandările referitoare la administrarea vaccinurilor, care se găsesc deja publicate în rapoartele săptămânale, sub formă de review (*Weekly Epidemiological Review*).

Medicii și furnizorii de servicii de sănătate trebuie să respecte recomandările locale.

Majoritatea vaccinurilor pot fi coadministrare, câteva recomandări de coadministrare regăsindu-se în acest tabel.

Criteriile de vârstă pentru administrarea primei doze sunt în strânsă legătură cu epidemiologia locală.

Mai multe detalii legate de schemele de imunizare puteți găsi în „Immunological Basis for Immunization”, serie de documente valabile pe http://www.who.int/immunization/documents/immunological_basis_series/en/index.html

Antigen	Copii	Adolescenți	Adulți	Observații
Recomandări generale				
BCG	1 doza			Excepție HIV
Hepatita B	3-4 doze	3-4 doze (<i>pentru grupele cu risc crescut dacă nu au fost imunizați anterior</i>)		Doza la naștere Prematuri și copii cu greutate mică la naștere Coadministrare Definire grupe de risc crescut
Polio	3 doze, cu DTP			OPV la naștere Selectarea tipului de vaccin în funcție de transmisibilitate și riscul de import
DTP	3 doze Rapel (DTaP) 1-6 ani	Rapel (Td)	Rapel (Td) la adulții tineri sau în sarcină	Recuperarea schemelor întârziate sau întrerupte Vaccinuri combinate
Haemophilus influenzae tip B	3 doze cu DTaP			O singură doză la cei cu vârsta între 12-24 de luni Recuperarea schemelor întârziate sau întrerupte Coadministrare; vaccinuri combinate
Pneumococ conjugat	Opțiunea 1	3 doze cu DTaP		Selectarea tipului de vaccin. Schema va fi inițiată înainte de vârsta de 6 luni.
	Opțiunea 2	2 doze înainte de 6 luni și o doză de rapel la 9-15 luni		
Rotavirus	Rotarix: 2 doze cu DTaP Rotateq: 3 doze cu DTaP			Limita de vârstă pentru a începe/completa vaccinarea Rotarix concomitent cu DTP1 și DTP2
Rujeola	2 doze			Vaccin combinat Vaccinare timpurie a persoanelor cu HIV Sarcină

Antigen	Copii	Adolescenți	Adulți	Observații
Recomandări generale				
Rubeola	1 doză	1 doză (la adolescente sau femei înainte de sarcină, dacă nu au fost vaccinate anterior)		Atingerea și menținerea acoperirii vaccinale de 80% Vaccinuri combinate Sarcină
HPV		3 doze (fete)		Vaccinarea bărbaților pentru prevenirea cancerului cervical nu este recomandată la acest moment

Adaptat după Schema de vaccinare OMS <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapersw.who.int/immunization/documents/positionpapers/>

BCG

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință [http://www.who.int/entity/wer/2004/en/wer\(7904.pdf\)](http://www.who.int/entity/wer/2004/en/wer(7904.pdf))
- Recomandat pentru imunizarea copiilor care locuiesc în zone cu o incidență crescută a bolii și pentru copii din grupele de risc, care locuiesc în țările cu incidență scăzută a bolii.
- Copii care sunt HIV pozitivi sau cu status necunoscut, dar cu simptomatologie specifică HIV, nu pot fi vaccinați. Referință: [http://www.who.int/entity/wer/2007/wer\(8221.pdf\)](http://www.who.int/entity/wer/2007/wer(8221.pdf))

Hepatita B

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință [http://www.who.int/wer/2009/wer\(8440.pdf\)](http://www.who.int/wer/2009/wer(8440.pdf))
- Toți copiii trebuie vaccinați cu prima doză de vaccin hepatitic B, cât mai repede posibil (< 24 de ore), chiar și în țările cu endemicitate scăzută.
- Schema primară de 3 doze (1 doză vaccin monovalent la naștere, urmată de încă 2 doze de vaccin monovalent sau combinații, concomitent cu dozele de DTP1 și DTP3). O schemă de 4 doze poate fi administrată în cadrul programelor naționale de imunizare de rutină (1 doză de vaccin monovalent la naștere, urmată de 3 doze de vaccin monovalent sau combinații cu DTP).
- Prematurii sub 2.000 g pot să nu răspundă corespunzător la doza administrată la naștere. Oricum la vârsta de 1 lună, prematurii, indiferent de greutatea de la naștere, răspund adecvat la vaccinare. De aceea, pentru prematurii sub 2.000 g doza administrată la naștere nu ar trebui considerată ca și doză validă, în cadrul schemei primare de vaccinare.
- Grupele suplimentare cărora se recomandă vaccinarea includ persoanele la risc de a contacta HVB, precum cele care primesc frecvent transfuzii, hemodializații, persoanele cu transplant de organe, persoanele din închisori, consumatorii de droguri, partenerii sexuali ai unor persoane cu infecție cronică cu HVB, cadrele medicale și alte persoane expuse la produse derivate din sânge sau sânge, în activitatea zilnică.

Polio

- Referință: <http://www.who.int/wer/2010/wer> (8523.pdf)
- Schema primară de 3 doze OPV trebuie să fie administrată conform recomandărilor naționale (la 6, 10 și 14 săptămâni, sau 2, 4 și 6 luni). Intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puțin 4 săptămâni.
- Acolo unde potențialul de import al unor tulpini de poliovirus este foarte crescut sau crescut și unde transmisibilitatea este ridicată, o doză de OPV va fi administrată cât mai curând după naștere.
- OPV monovalent, inclusiv doza de la naștere, este recomandată în toate țările cu endemicitate crescută și în țările cu risc înalt de import și transmitere subsecventă.
- IPV singur poate fi considerat o alternativă la OPV singur (sau ca o schemă alternativă IPV/OPV) doar în țările cu un risc scăzut de import și transmisibilitate a virusului poliomieltic sălbatic.
- IPV poate fi administrat sub formă de vaccinuri combinate. O serie primară de 3 doze IPV ar trebui administrată începând cu vârsta de 2 luni. Dacă schema primară debutează mai repede (schema 6, 10 și 14 săptămâni), o doză de rapel trebuie administrată la interval de minimum 6 luni (schema IPV cu 4 doze).
- Trecerea de la OPV la IPV în cadrul programelor de rutină în etapa de pre-eradicare a poliomielitei nu este considerată cost-eficientă.

DTP (Difterie, Tetanos și Pertusis)

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință:
 - Difterie <http://www.who.int/entity/wer/2006/wer> (8103.pdf);
 - Tetanos <http://www.who.int/entity/wer/2006/wer> (8120.pdf);
 - Pertusis <http://www.who.int/wer/2010/wer> (8540.pdf).
- Recomandare de 3 doze în primul an de viață. În zonele în care pertusis reprezintă un risc particular pentru sugari, vaccinarea cu DTP ar trebui să debuteze de la 6 săptămâni, urmată de încă 2 doze la interval de 4-8 săptămâni. Ultima doză din seria primară trebuie administrată până la vârsta de 6 luni.
- Durata protecției va fi susținută în timp prin doze de rapel.
- Rapelul pentru difterie – pentru a compensa rapelul natural inexistent în anumite zone, trebuie administrată o doză de rapel în copilărie. Perioada optimă pentru rapel va fi stabilită pe baza epidemiologiei locale, a protecției imunologice și a programului optim de imunizare considerat.
- Rapelul pentru tetanus – este recomandată o schemă de imunizare de 5 doze în copilărie. Doze de rapel este ideal a fi administrate la copilul mic și la cei între 12-15 ani. Dozele pot fi administrate în variant DTP sau dT, în funcție de vârsta copilului. Dt ar trebui utilizat ca și doză de rapel după vârsta de 7 ani.
- Vaccinul pentru pertusis: imunizarea neo-natală sau vaccinarea gravidei sau a membrilor familiei pentru pertusis („cocooning“) nu este recomandată de OMS.

- Ambele vaccinuri pertussis Pa (pertussis acelar) și Pc (pertussis cellular) au un bun profil de siguranță și asigură protecție împotriva cazurilor severe de boală la sugar și copilul mic. Trecerea de la Pa la Pc în cadrul unei scheme nu interferează cu imunogenicitatea și siguranța.
- Doar un vaccin cu Pa trebuie utilizat pentru imunizare peste vârsta de 6 ani.
- Rapelul pentru pertusis – o doză de rapel este recomandată copiilor între 1 și 6 ani, de preferință în cel de-al 2 lea an de viață, la interval minim de 6 luni față de schema primară. Schema (primară + rapel) se așteaptă să ofere protecție pentru mai mult de 6 ani.
- Schema întârziată sau întreruptă – copiii între 1 și 7 ani, care nu au fost anterior vaccinați, vor trebui să primească 3 doze de Pa sau Pc la interval de 2 luni între primele 2 doze și un interval de 6-12 între doza 2 și 3. Copii cu schema întreruptă vor completa schema cu dozele restante, fără a reîncepe schema. Pentru persoanele nevaccinate peste 7 ani se va administra vaccinul dT în schema de 2 doze la interval de 1-2 luni, urmate de a treia doză la 6-12 luni interval și de doze suplimentare de rapel, la distanță de minimum 1 an, până la un număr total de 5 doze pentru protecție pe termen lung.

Haemophilus Influenzae tip B

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință: [http://www.who.int/entity/wer/2006/wer\(8147.pdf\)](http://www.who.int/entity/wer/2006/wer(8147.pdf))
- Imunizarea va debuta cât mai repede posibil, după vârsta de 6 săptămâni,
- Schema de vaccinare primară de 3 doze va fi administrată concomitent cu DTP, frecvent sub formă de combinații.
- Vaccinarea nu este în general uzuală după vârsta de 24 de luni, din cauza incidenței scăzute a bolii în rândul copiilor mai mari de 2 ani.
- Schemele întârziate – dacă un copil de 1-2 ani nu a fost vaccinat cu o schemă primară, o singură doză de vaccin Hib este suficientă pentru imunizare.
- O doză de rapel va fi administrată copiilor între 12-18 luni, chiar dacă nu există încă recomandări OMS în acest moment.

Pneumococul

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință: [http://www.who.int/entity/wer/2007/wer\(8212.pdf\)](http://www.who.int/entity/wer/2007/wer(8212.pdf)), acest document a fost up-datat în linie cu recomandările SAGE din noiembrie 2011 [http://www.who.int/wer/2012/wer\(8701.pdf\)](http://www.who.int/wer/2012/wer(8701.pdf))
- Recomandările anterioare menționau ca o schemă de 3 doze de vaccin, fără rapel (3 + 0) să fie administrată concomitent cu DTP, HVB, Hib, OPV, înainte de vârsta de 6 luni.
- Evidențe din studiile clinice controlate de imunogenicitate, eficacitate împotriva bolii și împotriva portajului, studiile clinice de eficiență și reducerea cazurilor de pneumonie și boli invazive după introducerea PCV, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, susține utilizarea schemei 3 + 0. În aceste

studii schema a fost administrată la 6, 10 și 14 săptămâni, sau la 2, 4 și 6 luni. Alte evidențe susțin utilizarea schemei 2 + 1, ca o schemă alternativă, cu doza de rapel administrată la vârsta de 9-15 luni.

- Co-administrare: poate fi administrat concomitent cu celelalte vaccinuri specifice imunizării copilului mic, incluzând DTP, HBV, Hib, vaccinuri meningococic C conjugat, ROR, IPV, în locuri de administrare diferite.
- Pentru vaccinul polizaharidic, consultă poziția OMS: [http://www.who.int/wer/2008/wer\(8342.pdf\)](http://www.who.int/wer/2008/wer(8342.pdf))
- Utilizarea vaccinului pneumococic este o soluție complementară altor măsuri pentru controlul pneumoniei, ce includ un management corespunzător al bolii, reducerea expunerii la factorii de risc cunoscuți, precum poluanți, fum de țigară, preamaturitate și malnutriție.

Rotavirus

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință: [http://www.who.int/wer/2009/wer\(8451_52.pdf\)](http://www.who.int/wer/2009/wer(8451_52.pdf))
- Recomandat a fi inclus în toate programele de vaccinare de rutină.
- Rotarix se administrează oral în schema de 2 doze, concomitent cu primele 2 doze de DTP. Rotarix necesită o schemă de 3 doze orale, administrate cu DTP1-3, la interval de 4-10 săptămâni.
- Prima doză de vaccine va fi administrată la 6-15 săptămâni. Vârsta maximă pentru administrarea ultimei doze este de 32 de săptămâni.
- Utilizarea vaccinului rotaviral va fi parte integrantă a strategiei de control a bolii diareice și va include îmbunătățirea igienei și a măsurilor sanitare, administrarea suplimentelor de zinc, administrarea soluțiilor de rehidratare orală și îmbunătățirea măsurilor de management al cazurilor de boală.

Rujeola

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință: [www.who.int/wer/2009/wer\(8435.pdf\)](http://www.who.int/wer/2009/wer(8435.pdf))
- Vaccinarea tuturor copiilor cu 2 doze de vaccin este standardul pentru fiecare program național de imunizare.
- Administrarea celei de-a doua doze poate fi făcută atât în cadrul unui program de imunizare de rutină, cât și în campaniile de vaccinare în masă, în funcție de strategia care asigură acoperirea cea mai bună.
- Doza a doua de vaccin poate fi introdusă în programul de imunizare de rutină, în țările cu acoperire vaccinală națională de peste 80%, cu doza 1 timp de 3 ani consecutiv, conform raportărilor OMS sau UNICEF. În general, țările care nu îndeplinesc acest criteriu le este recomandat să îmbunătățească acoperirea vaccinală cu doza 1 și să deruleze campanii suplimentare de vaccinare în masă, decât să introducă doza 2 în cadrul programului de vaccinare de rutină.

- În țările cu incidență crescută, în care riscul de deces datorat rujeolei este crescut, prima doză va fi administrată de la vârsta de 9 luni. Doza a doua este recomandată între 15-18 luni, pentru a reduce acumularea unor populații de copii receptivi și riscul de izbucnire a epidemiilor.
- În țările cu o incidență scăzută a rujeolei și unde riscul de infecție este mic în rândul copiilor, prima doză va fi administrată la vârsta de 12 luni, cu o rată de seroconversie mai bună la această vârstă (> 90%). În aceste țări, vârsta optimă pentru administrarea dozei 2 este stabilită conform strategiei care asigură cea mai bună acoperire și cea mai bună protecție. Administrarea dozei 2 la vârsta de 15-18 luni asigură protecție individuală timpurie, încetinește acumularea populației de copii susceptibile și poate corespunde cu administrarea vaccinurilor pentru alte boli (exemplu rapel DTP). Dacă acoperirea vaccinală cu prima doză este mare (> 90%) și rata de școlarizare este mare (> 95%), administrarea dozei 2 la intrarea în școală poate fi o strategie eficientă pentru atingerea unei acoperiri vaccinale crescute și prevenirea focarelor de rujeolă în școli.
- Vaccinarea pentru rujeolă va fi administrată de rutină persoanelor susceptibile, HIV pozitive, asimptomatice, copii și adulți. În zonele unde există o incidență crescută a ambelor boli, HIV și rujeolă, prima doză va fi administrată de la vârsta de 6 luni. Două doze adiționale vor fi administrate acestor copii, în linie cu recomandările naționale.
- Afecțiunile minore nu sunt considerate contraindicații pentru vaccinare, dar vaccinarea va fi evitată la pacientul cu febră sau afecțiuni moderat-severe. Teoretic, vaccinul rujeolic monovalent sau în combinații este contraindicat gravidelor. Mai mult, vaccinul rujeolic este contraindicat persoanelor sever imunocompromise, din cauza unor boli congenitale, infecțiilor HIV severe, leucemie sau limfom în faze avansate etc.

Rubeola

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință: [www.who.int/wer/2011/wer\(8629.pdf\)](http://www.who.int/wer/2011/wer(8629.pdf))
- Toate țările care nu au introdus încă vaccinarea pentru rubeolă și utilizează schema cu 2 doze de vaccin rujeolic în programul de vaccinare de rutină sau în campaniile de vaccinare sau ambele strategii, ar trebui să ia în considerare includerea vaccinării rubeolice în programul de imunizare național. Țările care plănuiesc să introducă acest vaccin trebuie să reevalueze datele epidemiologice despre rubeolă, inclusiv potențialul de susceptibilitate al populației, evaluarea poverii bolii din cauza Sindromului Rubeolic Congenital (SRC) și stabilirea prevenirii rubeolei și SRC, ca o prioritate pentru sănătatea publică.
- Există 2 tipuri de abordări generale pentru vaccinarea împotriva rubeolei:
 - Focus pe reducerea SRC prin vaccinarea adolescentelor sau/și a femeilor de vârstă fertilă, pentru protecție individuală
 - Focus pe întreruperea transmisibilității virusului rubeolic și eliminarea bolii și SRC, prin introducerea vaccinării într-un program de imunizare de

rutină a copiilor, combinat cu vaccinarea persoanelor vârstnice, grup susceptibil pentru rubeolă.

- Deoarece rubeola este o infecție ușoară și deoarece eficacitatea unei singure doze de vaccin este > 95% chiar și la vârsta de 9 luni, doar o singură doză de vaccin este necesară pentru asigurarea eliminării rubeolei, dacă este asigurată o bună acoperire vaccinală. Oricum, utilizarea vaccinurilor combinate ROR va asigura o a doua doză de vaccin rubeolic.
- Pentru a evita potențialul de creștere a riscului de SRC, țările ar trebui să mențină o acoperire vaccinală $\geq 80\%$, cu o singura doză de vaccin administrată în cadrul programului de imunizare de rutină, în cadrul campaniilor regulate de imunizare sau prin aplicarea ambelor măsuri.
- Prima doză de vaccin rubeolic poate fi administrată la vârsta de 9-12 luni, în funcție de schema pentru vaccinul rujeolic.
- Vaccinul rubeolic poate fi administrat concomitent cu vaccinurile inactivate. Ca o regulă generală, vaccinurile vii atenuate pot fi administrate simultan cu vaccinul rubeolic sau la interval de minim 4 săptămâni. O excepție de la această regulă o face OPV, care poate fi administrat la orice interval de timp, fără interferarea răspunsului pentru nici unul dintre vaccinuri.
- Interferențele pot apărea între ROR și vaccinul pentru febra galbenă, dacă sunt administrate simultan, la copii sub 2 ani.
- Din cauza riscului teoretic teratogen, dar nedemonstrat, vaccinarea gravidelor este contraindicată în principiu, iar femeile vor trebui să evite o sarcină în următoarea lună postvaccinală.
- Administrarea de sânge sau produse derivate din sânge, înainte sau la interval apropiat după vaccinare, interferează cu eficacitatea vaccinală. Dacă este utilizat doar vaccin rubeolic, o transfuzie de sânge va fi evitată timp de 3 luni anterior și 2 săptămâni postadministrare. Persoanele vaccinate nu vor putea dona sânge timp de 1 lună postvaccinare.

Virusul papiloma uman

- Poziția OMS publicată în lucrarea de referință: [www.who.int/wer/2009/wer\(8415.pdf\)](http://www.who.int/wer/2009/wer(8415.pdf))
- 2 tipuri de vaccin sunt disponibile în prezent. Vaccinul cvadivalent este înregistrat pentru prevenirea leziunilor precanceroase și a cancerului cervical la femei și fete începând cu vârsta de 9 ani. De asemenea, este înregistrat pentru prevenirea leziunilor precanceroase și canceroase vulvare și vaginale și verucilor ano-genitale la femei, în unele țări și la bărbați. Se administrează în schemă de 3 doze la 0, 2, 6 luni (interval minim între doza 1 și 2 de 4 săptămâni și între doza 2 și 3, de 12 săptămâni)
- Vaccinul bivalent este înregistrat pentru prevenirea cancerului și leziunilor precanceroase la femei și fete, începând cu vârsta de 10 ani și se administrează în schemă de 0, 1, 6 luni. Schema flexibilizată prevede administrarea dozei 2 la interval de 1-2,5 luni după prima doză.

- Ambele vaccinuri sunt destinate protecției femeilor înainte de debutul vieții sexuale și expunerea la HPV.
- Reluarea schemei de vaccinare nu este necesară în cazul unei scheme întrerupte, dar dozele restante ar trebui administrate cât mai curând posibil.
- În prezent, producătorii nu recomandă rapel după schema primară.
- Vaccinarea bărbaților pentru prevenirea cancerului cervical nu este recomandată la acest moment, deoarece o strategie de vaccinare care asigură o acoperire > 70% în populația țintă a adolescentelor este de așteptat a fi mult mai eficientă din punct de vedere al costurilor în reducerea cancerului de col uterin, decât vaccinarea bărbaților.

Tuberculoza

1. Lönnroth, K, Raviglione, M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:481.
2. *** **World Health Organisation.** BCG vaccine. *Weekly Epidemiological Record* 4 (79), 27-40, 2004.
3. **Emil Corlan.** Tuberculoza pulmonară. Din *Pneumologie*. Sub redacția M.A. Bogdan. Ed. Universitară „Carol Davila”, București 2008.
4. **Jensen P.A., Lambert L.A., Iademarco M.F., Ridzon R.; Centers for Disease Control and Prevention.** Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54(RR-17):1–141
5. **Rosenkrands I., Slayden R.A., Crawford J., et al.** Hypoxic response of *Mycobacteria tuberculosis* studied by metabolic labeling and proteome analysis of cellular and extracellular proteins. *J Bacteriol.* 2002; 184:3485-3491
6. **Dheda K., Booth H., Huggett J.F., et al.** Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 2005; 192:1201-1210
7. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection – United States 2010, Morbidity and Mortality Weekly Report, www.cdc.gov/mmwr
8. WHO Report 2011, Global Tuberculosis Control, (http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf, accesat 06/06/2012 pag. 189)
9. WHO Report 2011, Global Tuberculosis Control, (http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf, accesat 06/06/2012 pag. 193)
10. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012, www.ecdc.europa.eu www.euro.who.int, pag 98
11. Situația actuală a tuberculozei în România (http://www.insp.gov.ro/cnepss/wp-content/themes/PressBlue/campanii/TBC/CRSPI_tb_SituatiaactualaTBC_final.pdf accesat 29/05/2012)
12. *Buletin Informativ nr. 9 din 2012, INSP, CNSISP*
13. *Anual TB raport 2012, pag. 58*
14. http://www.sfatulmedicului.ro/Comunicate-de-presa/tuberculoza-in-Romania_10095
15. Interactive core curriculum on tuberculosis. Centers for Disease Control and Prevention Web site. (http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/TB_Course/Menu/frameset.)
16. **American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention.** Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 pt 1):1376-1395
17. TB elimination: the difference between latent TB infection and active TB disease. Centers for Disease Control and Prevention Web site
18. **Frieden T.R., Sterling T.R., Munsiff S.S., Watt C.J., Dye C.** Tuberculosis. *Lancet.* 2003; 362: 887-899.
19. **Wang J.Y., Hsueh P.R., Wang S.K., et al.** Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86(1):39-46
20. Surveillance reports: reported tuberculosis in the United States, 2005. Centers for Disease Control and Prevention Web site. ([http://www.cdc.gov/tb/surv/surv2005/default.htm.](http://www.cdc.gov/tb/surv/surv2005/default.htm)) *Published September 2006. Last reviewed May 18, 2008*
21. **Monica Sabău.** Lepra. Din *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile* sub redacția Aurel Ivan. Ed. Polirom 2002.
22. Multidrug-Resistant Tuberculosis, CDC april 2010, *Epidemiology and molecular mechanisms of drug resistant tuberculosis*, June 2008
23. **G.W. Comstock.** Simple, practical ways to assess the protective efficacy of a new tuberculosis vaccine. *Clin Inf Dis* 2000, 30(Suppl 3): S250-3.
24. **Mary E. Wilson.** Applying experiences from trials of Bacille Calmette-Guérin vaccine. *Clin Inf Dis* 2000, 30(Suppl 3): S262-5.
25. **Timothy F. Brewer.** Preventing tuberculosis with Bacillus Calmette-Guérin: a meta-analysis of the literature. *Clin Inf Dis* 2000, 31(Suppl 3): S64-7.
26. **C. Didilescu, C. Marica.** Tuberculoza – trecut, prezent, viitor. Ed. Universitară „Carol Davila”, București 2004.
27. *** Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. Public H Press, București 2006.

28. *** Ghid metodologic de implementare a Programului Național de Control al Tuberculozei 2007-2011. Institut. Național de Pneumologie „Marius Nasta“, București 2007
29. **Milstien J.B., Gibson J.J.** Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990; 68(1):93-108
30. **Emilia Valades.** Nontuberculous Mycobacteria: clinical importance and relevance to Bacille-Guérin Vaccination. *Clin Inf Dis* 2004, 39:457-8
31. **F.M. Turbull, P.B. McIntyre, H.M. Achat et al.** National study of adverse reactions after vaccination with Bacille Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 447-53
32. **J. Mark FitzGerald.** Management of adverse reactions to Baccile Calmette-Guérin vaccine. *Clin Inf Dis* 2000, 31 (Suppl 3): S75-6
33. **A. Infenso, D. Falzon.** European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Eurosurveillance* 11(3): 6-11, 2006
34. **John M. Watson.** Tuberculosis and BCG in Europe. *Eurosurveillance* 11 (1-3), 2006
8. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Infanrix IPV/Hib decembrie 2009
9. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix Hexa iulie 2011
10. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012
11. Rezumatul caracteristicilor produsului Pentaxim, martie 2005
12. **Galazka A.M., Robertson S.E.** Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol.* 1995 Feb; 11(1):107-17
13. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/diphtheria_t.htm
14. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect.cfm

Tetanosul

Difteria

1. Pink Book, 12ed, aprilie 2011
2. Weekly epidemiological record, 20 January 2006, 81th YEAR No. 3, 2006, 81, 21-32 <http://www.who.int/wer>, Diphtheria vaccine – WHO position paper, 24
3. **Kadirova R., Kartoglu H.U., Strebel PM.** Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. *J Infect Dis.* 2000 Feb; 181 Suppl 1:S110-5
4. The Immunological Basis for Immunization Series, Module 2: Diphtheria, Update 2009, World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals
5. **Hardy I.R., Dittmann S., Sutter R.W.** Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet.* 1996 Jun 22; 347(9017):1739-44 http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
7. **Nandi R., De M., Browning S., Purkayastha P., Bhattacharjee A.K.** Diphtheria: the patch remains. *J Laryngol Otol.* 2003 Oct; 117(10):807-10
1. Weekly epidemiological record/Releve epidemiologique hebdomadaire, 19 May 2006. 81st year/10 Mai 2006, 81^e Anne, No. 20, 2006,81, 197-208, <http://www.who.int/wer>
2. Pink Book 12ed april 2011
3. **M. Chiotan.** Boli infecțioase, Colecția Medicul de familie, Editura Național, 2000
4. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
5. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
6. Raportul de activitate al CNSCBT pentru anul 2011/ http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidencette.htm
7. Raport pentru anul 2010, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2011
8. Raport pentru anul 2009, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2010
9. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix IPV/Hib decembrie 2009
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix Hexa iulie 2011
11. Rezumatul caracteristicilor produsului Pentaxim, martie 2005
12. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect.cfm

Bibliografie selectivă

13. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012
14. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidencehib.htm

Tusea convulsivă

1. Pink Book, 12 edition, 2011
2. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
3. Pertussis vaccines: WHO position paper, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 15T october 2010, 85th year / 1ER October 2010, 85e année No. 40, 2010, 85, 385–400 <http://www.who.int/wer>
4. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
5. Analiza epidemiologică descriptivă a cazurilor de tuse convulsivă intrate în sistemul de supraveghere în anul 2011, Dr. Odette Nicolae, CNSCBT, 2012
6. **Bar-On E.S., Goldberg E., Fraser A., Vidal L., Hellmann S., Leibovici L.** Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8; (3):CD005530.
7. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix IPV/Hib decembrie 2009
8. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Infanrix Hexa, iulie 2011
9. Rezumatul caracteristicilor produsului Pentaxim martie 2005
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Adacel, august 2010
11. Boostrix-IPV combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dtpa) and inactivated poliovirus vaccine, [http://www.betterhealth.vic.gov.au/bhcv2/bhcmed.nsf/pages/gwcbosip/\\$File/gwcbosip.pdf](http://www.betterhealth.vic.gov.au/bhcv2/bhcmed.nsf/pages/gwcbosip/$File/gwcbosip.pdf), descarcat iunie 2012
12. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor

tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012

13. CDC, MMWR, General Recommendations on Immunization, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports/Vol. 60/No. 2 January 28, 2011
14. <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/>

Poliomielita

1. **M. Chiotan.** Boli infecțioase, Colecția Medicul de familie, Editura Național, 2000
2. Pink Book, 12 edition, 2011
3. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 4 June 2010, 85th year/4 juin 2010, 85e année, No. 23, 2010, 85, 213-228, <http://www.who.int/wer>
4. Harrison's Infectious Disease, Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, 2010, chapter 94
5. Progress towards global interruption of wild poliovirus transmission, January 2011–March 2012, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 18 May 2012, 87th year/18 MAI 2012, 87e année No. 20, 2012, 87, 189-200 <http://www.who.int/wer>
6. Tracking progress towards global polio eradication, 2010-2011. Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 20 april 2012, 87th year/20 april 2012, 87e année No. 16, 2012, 87, 153-160 <http://www.who.int/wer>
7. Certification of poliomyelitis eradication – Western Pacific Region, October 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001 Jan 12; 50(1):1-3.
8. CDC, MMWR, Weekly, January 12, 2001/50(01); 1-3, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5001a1.htm>
9. Major milestone reached in global polio eradication: western pacific region is certified polio-free, Press Release WHO/71, 29 October 2000 <http://www.who.int/inf-pr-2000/en/pr2000-71.html>,
10. Progress towards interruption of wild poliovirus transmission worldwide, 2009, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 14 may 2010, 85th year/14 mai 2010, 85e année, No. 20,

- 2010, 85, 177-184, <http://www.who.int/wer/2010/wer8520.pdf>
11. Outbreaks following importations of wild poliovirus into countries of the WHO African, European and South-East Asian Regions: January 2009 – September 2010, *Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire* 5 november 2010, 85th year/5 novembre 2010, 85e année, No. 45, 2010, 85, 445-452, <http://www.who.int/wer/2010/wer8545.pdf>
 12. Lippincott's Guide to Infectious Diseases 2011, Poliomyelitis, pag. 250-251
 13. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix IPV/Hib, decembrie 2009
 14. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix Hexa iulie 2011
 15. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Pentaxim, martie 2005
 16. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012
 17. Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease, Third Edition, Russel W. Steele, Ochsner Children's Health Center and Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA, www.informahealthcare.com, pag. 71-75
 18. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
- Conjugates, *Clinical microbiology reviews*, Apr. 2000, p. 302-317 Vol. 13, No. 2
5. Pink Book, 12ed, aprilie 2011
 6. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
 7. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
 8. Rezumatul caracteristicilor produsului Hiberix, decembrie 2009
 9. Rezumatul caracteristicilor produsului ActHib, decembrie 2011
 10. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix IPV/Hib, decembrie 2009
 11. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix Hexa, iulie 2011
 12. Rezumatul caracteristicilor produsului Pentaxim, martie 2005
 13. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012

Haemophilus Influenzae

1. Mendell, Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, vol. 2, 2005; cap. 225, pag. 2911-2916
 2. Chiotan M. Boli Infecțioase, Editura Național, 2000
 3. WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines, *Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 24 November 2006, 81st Year/24 November 2006, 81e ANNÉE, No. 47, 2006, 81, 445-452 <http://www.who.int/wer>
 4. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* Type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of
1. Pink Book 12ed, aprilie 2011
 2. Hepatitis B vaccines WHO position paper, *Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2 october 2009, 84th year/2 octobres 2009, 84e année, No. 40, 2009, 84, 405-420, <http://www.who.int/wer>
 3. CDC, Yellow Book 2012- Hepatitis B, <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm>
 4. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
 5. Raport pentru anul 2010, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2011
 6. Raport pentru anul 2009, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2010
 7. Raport pentru anul 2007, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2008
 8. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix Hexa, iulie 2011
 9. Rezumatul caracteristicilor produsului Engerix B junior, mai 2008

Bibliografie selectivă

10. Raport pentru anul 2008, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2009
11. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>
12. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010, chapter 146
13. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012

Vaccinurile combinate

1. **Zepp et. al.** Review of 8 years of experience with Infanrix hexa™ (DTPa–HVB–IPV/Hib hexavalent vaccine), Expert-Reviews of vaccines, June 2009, Vol. 8, No. 6, Pages 663-678, DOI 10.1586/erv.09.32 (doi:10.1586/erv.09.32)
2. CDC, MMWR, General Recommendations on Immunization, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports/Vol. 60/No. 2 January 28, 2011
3. **Sohita Dhillon**, DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix Hexa™) A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination, *Drugs* 2010, 70 (8), 1021-1058
4. Rezumatul caracteristicilor produsului Infanrix Hexa, iulie 2011
5. **Heininger et al.** Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate combination vaccine in the second year of life: Safety, immunogenicity and persistence of antibody responses, *Vaccine* 25 (2007) 1055-1063
6. Hepatitis B vaccines WHO position paper, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2 october 2009, 84th year/2 october 2009, 84e année, No. 40, 2009, 84, 405–420, <http://www.who.int/wer>
7. **Zinke et al.** *Hum Vaccine* 2009, 5, 592-8
8. **Omenaca et al.** Response of Preterm Newborns to Immunization With a Hexavalent Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B Virus-Inactivated Polio and *Haemophilus influenzae* Type b Vaccine: First

- Experiences and Solutions to a Serious and Sensitive Issue, *Pediatrics* 2005; 116; 1292
9. **Omenaca et al.** Antipolyribosyl Ribitol Phosphate Response of Premature Infants to Primary and Booster Vaccination With a Combined Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus/*Haemophilus influenzae* Type b Vaccine, *Pediatrics* 2007; 119; e179
10. Understanding Modern Vaccines, Elsevier 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.006>
11. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? Paul A. Offit, Jessica Quarles, Michael A. Gerber, Charles J. Hackett, Edgar K. Marcuse, Tobias R. Kollman, Bruce G. Gellin and Sarah Landry; *Pediatrics* 2002; 109; 124-129

Infecția cu Rotavirus

1. Pink Book 12ed aprilie 2011
2. **Vesikari T. et al.** European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence-Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 46:S38-S48 # 2008
3. **Ogilvie I. et al.** Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe Serotype distribution and burden of illness, *Human Vaccines* 7:5, 523-533; May 2011; © 2011 Landes Bioscience
4. Rotavirus vaccines, WHO position paper, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 10 AUGUST 2007, 82nd Year/10 AOÛT 2007, 82e année, No. 32, 2007, 82, 285-296, <http://www.who.int/wer>
5. Rotavirus vaccines: an update Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 18 december 2009, 84th year/18 décembre 2009, 84e année, No. 51-52, 2009, 84, 533-540, <http://www.who.int/wer>
6. Rezumatul Caracteristicilor produsului Rotarix, octombrie 2011
7. **O'Ryan M. et al.** Rotarix: vaccine performance 6 years postlicensure *Expert Rev. Vaccines* 10(12), 1645-1659 (2011)

8. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010, chapter 150

Infecția cu Streptococcus Pneumoniae

1. Pink Book 12ed aprilie 2011
2. CDC, Yellow Book 2012- Pneumococcal Disease (Streptococcus pneumoniae), <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/pneumococcal-disease-streptococcus-pneumoniae.htm>
3. **Albrich, W; Monnet, DL; Harbarth, S** (2004). "Antibiotic selection pressure and resistance in Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes". *Emerging Infect. Dis.* 10 (3): 514–7. PMC 3322805. PMID 15109426)
4. Pneumococcal vaccines, WHO position paper – 2012, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 6 april 2012, 87th year/6 april 2012, 87e année, No. 14, 2012, 87, 129–144, <http://www.who.int/wer>
5. The Pneumococcus, Tuomanen et al., Eds, ASM Press, 2004;
6. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes, William P Hausdorff et al. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93
7. **Vesikari, et al.** *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(Suppl): S66-S76 Invasive Pneumococcal disease. Randle E., Ninis N., Inwald D., *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 183-190
8. **Prymula R, et al.** *Lancet* 2006; 367:740-748
9. Streptococcus Pneumoniae: Epidemiology and Risk Factors, Evolution of Antimicrobial Resistance: Importance of Serotypes – Medscape, descartcat august 2011
10. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
11. **Joseph P. Lynch et al.** Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:217-225
12. <http://www.who.int/nuvi/pneumococcus/resources/en/index.html>
13. **Muller L.M.** Pediatric bacterial meningitis Medscape reference, updated Jun 15, 2011
14. **Russel W. Steele.** Pediatric pneumococcal bacteriemia Medscape reference, updated May 3, 2011

15. **Klein.** *Clin Infect Dis* 1994; 19:823-33
16. Invasive Pneumococcal disease. Randle E., Ninis N., Inwald D., *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 183-190
17. Rezumatul caracteristicilor produsului Pneumo 23, octombrie 2009
18. Rezumatul caracteristicilor produsului Synflorix, ianuarie 2012
19. Rezumatul caracteristicilor produsului Prevenar, 13 decembrie 2011
20. Understanding Modern Vaccines, Elsevier 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.006>
21. American Academy of Family Physicians, Diagnostic and Management of Acute Otitis Media <http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/clinicalrecs/infectiousdiseases/aom.html>

Rujeola

1. Pink Book 12edition, aprilie 2011
2. Measles vaccines: WHO position paper, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 28 august 2009, 84th year/28 août 2009, 84e année, No. 35, 2009, 84, 349-360 <http://www.who.int/wer>
3. Measles Fact sheet N°286 April 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/index.html>
4. Progress in global measles control, 2000–2010, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 3 february 2012, 87th year / 3 février 2012, 87e année
5. Increased transmission and outbreaks of measles, European Region, 2011, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 2 DECEMBER 2011, 86th year / 2 DÉCEMBRE 2011, 86e année, No. 49, 2011, 86, 557–564, <http://www.who.int/wer/2011/wer8649.pdf>
6. WHO_EPI_Brief_VPD_Summary_Tables_Jan-Dec2011, Reported measles cases and incidence rates by WHO Member States 2011, 2012, as of 12 April 2012
7. WHO European countries must take action now to prevent continued measles outbreaks in 2012, Measles Initiative press release
8. CDC, MMWR, Measles United States - 2011, vol 61, no 15, april 20, 2012

Bibliografie selectivă

9. <http://www.euro.who.int>, no. 21, February 2012
10. RAPORT DE ACTIVITATE AL CNSCBT PENTRU ANUL 2011, http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&Itemid=11
11. Buletin Informativ lunar al CNSCBT, No1, Ianuarie 2012
12. Metodologie de supraveghere elaborata de CNSCBT, http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=39&Itemid=10
13. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea si completarea Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate pentru anii 2011 si 2012
14. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Priorix-Tetra octombrie 2011
15. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Priorix martie 2008
16. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/measles_20120424/en/index.html

Parotidita epidemica

1. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010, chapter 157
2. Pink Book 12th edition, aprilie 2011
3. CDC Home Yellow Book 2012 mumps
4. Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 16 February 2007, 82nd Year/16 FÉVRIER 2007, 82^e année, No. 7, 2007, 82, 49-60 <http://www.who.int/wer>, 2007, 82, 49-60 No. 7
5. Mumps virus nomenclature update: 2012, A report based on the WHO Mumps, Nomenclature Update Meeting, Geneva, 22 September 2011, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1ST June 2012, 87th year/1er Juin 2012, 87^e année No. 22, 2012, 87, 217-224 <http://www.who.int/wer>
6. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
7. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
8. Raport pentru anul 2010, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2011

9. Rezumatul caracteristicilor produsului Priorix, martie 2008
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Priorix-Tetra, octombrie 2011
11. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012

Rubeola

1. Rubella vaccines: WHO position paper Weekly epidemiological record-Relevé épidémiologique hebdomadaire 15 July 2011, 86th year/15 juillet 2011, 86^e année, No. 29, 2011, 86, 301-316 <http://www.who.int/wer>
2. Pink Book 12th edition, aprilie 2011
3. WHO Immunization, Vaccines and Biologicals, The Immunological basis for Immunization Series, Rubella, Module 11, December 2008
4. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010, chapter 152
5. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/rubella/basic_facts/Pages/professionals.aspx http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
6. Buletin Informativ lunar al CNSCBT, Nr. 1, Ianuarie 2012
7. **Janta D., Stănescu A., Lupulescu E., Molnar G., Pistol A.** Ongoing rubella outbreak among adolescents in Salaj, România, September 2011 – January 2012. Euro Surveill. 2012; 17(7):pii=20089. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20089>
8. Eliminating measles and rubella framework for the verification process in the who european region, WHO Regional Office for Europe, 2012, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/158304/EURO_MR_Elimin_Verification_Processv2.pdf
9. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Priorix martie 2008
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Priorix-Tetra, octombrie 2011
11. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
12. Ordinul MS Nr. 272/72 din 26 martie 2012 privind modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate pentru anii 2011 și 2012

Varicela

1. Pink Book 12 edition, april 2011
2. Varicella vaccines, WHO position paper, Weekly Epidemiological Record, 1998, 73, 241-248, no. 32
3. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010, chapter 137
4. Varicella Surveillance Report 2010, www.euvac.net
5. Raport pentru anul 2009, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2010
6. Raport de activitate al CNSCBT pentru anul 2011
7. CDC Home Yellow Book Varicella 2012
8. **Kreth H.W., Lee B.W., Kosuwon P., Salazar J., Gloriani-Barzaga N., Bock H.L., Meurice F.** *Varilrix™*: 16 years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine. *Biodrugs* 2008; 22: 387-402
9. Rezumatul caracteristicilor produsului Varilrix, aprilie 2010
10. **Sengupta N. et al.** *Eur J Pediatr* 2008; 167: 47-55

Infecția cu meningococ

1. Pink Book 12 edition, april 2012
2. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 18 november 2011, 86th year/18 novembre 2011, 86e année No. 47, 2011, 86, 521-540 <http://www.who.int/wer>
3. Case studies in Infectious Disease, Peter M. Lydyard et al., edition published in the Taylor & Francis e-Library, 2010, pag. 315-325, <http://www.garlandscience.com>
4. Meningococcal meningitis Fact sheet N°141, December 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>
5. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
6. Raport pentru anul 2009, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2010
7. Raport pentru anul 2010, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2011

8. CDC Home Yellow Book Meningococcal Disease 2012
9. Sherris Medical Microbiology, An Introduction to infectious disease, Kenneth R. Et al., 4th edition, 2004, chapter 20
10. Rezumatul caracteristicilor produsului vaccin meningococic polizaharidic A + C, septembrie 2011

Hepatita virală A

1. Hepatitis A vaccines, WHO position paper, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 4 February 2000, 75th year/4 FÉVRIER 2000, 75^e année, No. 5, 2000, 75, 37-44 <http://www.who.int/wer>
2. Pink Book 12 edition april 2011
3. WHO Immunization, Vaccines and Biologicals, The Immunological basis for Immunization Series, Module 18, Hepatitis A, February 2011
4. CDC Home Yellow Book Hepatitis A 2012
5. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5952md.htm?s_cid=mm5952md_w
6. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
7. Raport pentru anul 2009, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2010
8. Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease, Third Edition, Russel W. Steele, Ochsner Children's Health Center and Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA, www.informahealthcare.com, pag. 134
9. Lippincott's Guide to Infectious Diseases 2011, Hepatitis, pag. 150
10. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010, chapter 173, pag. 2367-2384
11. Evidence and recommendations on use of hepatitis A vaccine, Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, November Recommendations, Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 6 January 2012, 87th year/6 janvier 2012, 87^e année No. 1, 2012, 87, 1-16 <http://www.who.int/wer>
12. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Havrix junior 720 septembrie 2011

Bibliografie selectivă

13. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Avaxim iulie 2004

Gripa

1. Expert Guide to Infectious Diseases, Second Edition, Edited by James S. Tan, MD, MACP, Thomas M. File, JR., MD, MSC, MACP, Robert A. Salata, MD, FACP, Michael J. TAN, MD, FACP, ACP Press American College of Physicians, Philadelphia, pag. 421-427
2. Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease, Third Edition, Russel W. Steele, Ochsner Children's Health Center and Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA, www.informahealthcare.com
3. Pink Book 12 edition aprilie 2011
4. Sherris Medical Microbiology, An Introduction to infectious disease, Kenneth R. Et al., 4th edition, 2004, chapter 38
5. **Mendell et al.** Infectious Disease, 7th edition, 2010
6. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
7. Raport de activitate al CNSCBT pentru anul 2010, http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&task=search_result&Itemid=13
8. Harrison's Infectious Disease, Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, 2010, pag. 776-785
9. Case studies in Infectious Disease, Peter M. Lydyard et al., edition published in the Taylor & Francis e-Library, 2010, pag. 235-245, <http://www.garlandscience.com>
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Fluarix, iunie 2011
11. Rezumatul caracteristicilor produsului Influvac, august 2011
12. Rezumatul caracteristicilor produsului Vaxigrip, iulie 2011

Infecția cu Papilloma Virus Uman (HPV)

1. Pink Book 12 edition, 2011
2. **Trottier H. & Franco E.L.** *Am J Manag Care* 2006; 12:S462-472

3. **Schiffman M. & Krüger Kjaer S. J** *NCI Monographs* 2003; 31:14-19; 3.
4. **Bosch F.X. et al.** *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65
5. **Munoz et al.** *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285
6. **Prymula R. et al.**, Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for the introduction of HPV vaccines, Review, *Eur J Pediatr* DOI 10.1007/s00431-009-0972-6
7. **Ivan A.** (sub red.): *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Edit. Polirom, Iași, 2002
8. **Stanley M., et al.** *Vaccine* 2006; 24S1:S1/16-S1/22
9. **Viscidi R., et al.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:324-327;
10. **Solomon D., et al.** *JAMA* 2002; 287:2114-2119
11. **Saslow D., et al.** *CA Cancer J Clin* 2002; 52:342-362;
12. **T.C. Wright Jr. et al.** / *Gynecologic Oncology* 109 (2008) S40-S47 S47
13. **** <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
14. **** <http://www.cdc.gov/Features/dsCervicalCancer/>
15. **** <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
16. **** <http://www.who.int/hpvcentre/en/>
17. **** <http://apps.who.int/ghodata/>
18. **Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C. and Parkin D.M.** *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
19. **** http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/ROU.pdf?CFID=5977483&CFTOKEN=75100406
20. **** <http://apps.who.int/ghodata/?vid=2490>
21. **** http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XEX.pdf?CFID=5977483&CFTOKEN=75100406
22. **Arbyn M., et al.** *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening.* Luxembourg: European Communities, 2008 (2nd Ed).
23. **Kjaer S.K., et al.** *Epidemiol Rev* 1993; 15:486-498.
24. **Bosch F.X. et al.** *J Nat Cancer Inst Monograph* 2003; 31: 3-13; 55: 244-265
25. **Barbara Romanowski,** Long-term protection against cervical infection with the human

- papillomavirus, Review of currently available vaccines, *Human Vaccines* 7:2, 161-169; February 2011; c 2011 Landes Bioscience
26. **David M.P., et al.**, Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04- adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses, *Gynecol Oncol* (2009), doi:10.1016/j.ygyno.2009.01.011
 27. Rezumatul caracteristicilor produsului Cervarix, septembrie 2011
 28. Rezumatul caracteristicilor produsului Silgard, decembrie 2011
 29. MHRA. 2009. Disponibil la: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Productspecificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/index.htm> (accesat septembrie 2009)
 30. **Smith J.S., et al.** *Int J Cancer* 2007; 121:621–632
 31. **Clifford G.M., et al.** *Vaccine* 2006; 24S3:26–34;
 32. **Paavonen J., et al.** *Lancet* 2009; 374:301–314.
 33. Human papilloma virus vaccines, WHO position paper, *Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 10 APRIL 2009, 84th YEAR / 10 AVRIL 2009, 84e ANNÉE, No. 15, 2009, 84, 117–132 <http://www.who.int/wer>
 34. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm

