

# Tendințe actuale privind folosirea vaccinurilor în România

## Present tendencies regarding the use of vaccines in Romania

Prof. Dr. D. MATEI, Dr. ADELA IANCU, Dr. RODICA MATEI, Dr. ELIZA CINTEZĂ,  
Dr. FLORINA COMĂNICI

IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu”, București

### REZUMAT

*De peste două sute de ani folosim vaccinurile în scop profilactic. Până în ultimile decenii, când a avut loc o îmbunătățire a tehnologiilor de dezvoltarea a vaccinurilor, acestea s-au dezvoltat destul de lent. În ultimii ani au apărut vaccinuri noi, care s-au impus: vaccinul împotriva varicelei, pneumococului, HPV, rotavirus. Autorii fac o trecere în revistă a informațiilor actuale legate de aspectele imunoprofilactice ale practicii medicinei de familie. Autorii analizează eficacitățile vaccinărilor, atât pe plan global cât și pe plan local, impactul asupra morbidității și mortalității. Pe lângă prezentarea schematică, școlastică a programului național de vaccinare sunt prezentate și o serie de vaccinuri opționale, a căror administrare este recomandată de autori.*

*Nu în ultimul rând, sunt prezentate o serie de fișe sintetice ale fiecărui vaccin, structurate pe prezentarea eficacității, efectelor secundare, precum și a dezvoltării prezente și a ultimelor informații legate de tipul de imunizare analizat (prognoze asupra evoluției ulterioare a vaccinărilor respective).*

**Cuvinte cheie:** imunizare, vaccin, vaccin anti HPV, vaccin antirotavirus, vaccin antigripal pandemic, vaccin antipneumococcic.

### ABSTRACT

*Human beings have benefited from vaccines for more than two centuries. The development of vaccines continued at a fairly slow rate until the last several decades when new technologies led to an explosion. In recent years appeared new vaccines as varicella vaccine, pneumococcal vaccine, HPV vaccine, rotavirus vaccine. The authors tried to review all current information related to immune prophylaxis in the practice of family medicine. The authors carefully analyze the global and national efficacy data for most the main vaccines, the impact on mortality and morbidity. Besides a schematic, scholastic presentation of the national immunization program, the authors also present several recommended vaccinations. Moreover, the paper presents a series of structured vaccination charts analyzing the efficacy, side effects and present and future development for the main vaccines (including latest forecasts and research data).*

**Key words:** immunization, vaccine, HPV vaccine, rotavirus vaccine, antigripal vaccine, pneumococcal vaccine.

### INTRODUCERE

Scăderea mortalității prin boli infecțioase este rezultatul progreselor realizate în domeniul

medical prin îmbunătățirea mijloacelor de asistență prenatală, descoperirea vaccinării ca mijloc de prevenție primară a îmbolnăvirilor, descoperirea antibioticelor, diversificarea

instrumentelor și tehnicilor de diagnostic și tratament, realizarea unor mijloace eficiente de sănătate publică (filtrarea și clorinarea apei, igiena manipulării alimentelor – în special a laptelui), controlul asupra vectorilor de transmitere ai unor boli, izolarea indivizilor cu boli transmisibile.

Un număr foarte mare de boli pot fi prevenite prin vaccinarea de rutină a copilului. Introducerea în ultimele decade, pe scară largă a imunizărilor împotriva difteriei, tusei convulsive, tetanusului, poliomielitei, rujeolei, rubeolei, oreionului, ca și a altor vaccinări, a dus la scăderea dramatică a cazurilor de îmbolnăvire.

Noile vaccinuri la copil includ: vaccinul antirotavirus, vaccinul antiHPV, vaccinul antipneumococic decavalent, antigripal pandemic. □

### SCURT ISTORIC AL VACCINĂRII

Numele de Vaccin/Vaccinare a fost dat de Louis Pasteur în onoarea lui Edward Jenner tuturor produselor care reușesc să inducă în organism o imunitate activă. Termenul de VACCINA a fost utilizat pentru prima oară în 1796 de medicul englez Edward Jenner și provine de la latinescul vacca=vaca (filiatie semantică aparent strănie). Edward Jenner (1749-1823) medic generalist de țară în Berkeley, Gloucester, a făcut două observații de o mare importanță teoretică și practică:

- a. Tăranii care mulg vacile ce au pe uger erupție variolică (cow-pox) fac o îmbolnăvire ușoară „câțiva butoni eruptivi”.
- b. Cei care au avut pe mâini acei butoni trecători de variolă nu se mai îmbolnăveau de variolă în timpul epidemiilor.

În concluzie variola vacilor inoculată la oameni poate să-i apere pe aceștia de forma gravă de variolă umană. Jenner a inoculat experimental, cu cruste și limfa recoltate de pe ugerul vacilor, un copil (James Phipps), apoi și alți voluntari. În timpul epidemiilor Jenner a avut curajul să controleze imunitatea inoculând copii cu vaccina. Rezultatul a fost splendid – toți au rezistat epidemiei, în timp ce la Londra au murit peste 200.000 de oameni de variolă între 1661-1772. Vaccinarea jenneriana s-a aplicat apoi în toată lumea determinând eradicarea variolei. Edward Jenner și-a publicat studiile într-o broșură fără să se descurajeze ca articolul său a fost respins de către “Royal Society”, iar ziarele timpului o caracterizau ca “grefă spurcată” de la animale. Lucrarea lui Edward Jenner a deschis drumul imonoprofilaxiei pe plan mondial – fiind tradusă în diferite limbi: Hanovra-1799, Lyon-1800, Paris-1800. Tot lui Edward Jenner îi revine

meritul de a descoperi uscarea limfei-procedeu ce precede liofilizarea-fără ca acesta să-și piardă imunogenitatea.

Louis Pasteur (1822-1890) reprezentant de frunte al școlii franceze de imunologie, chimistul care a revoluționat medicina prin: descoperirea fermentației prin procedee aerobe și/sau anaerobe, teoria microbiană a bolilor infecțioase, vaccinarea împotriva holerei aviare, vaccinarea împotriva antraxului și vaccinarea antirabică. Vestea preparării unui vaccin antirabic l-a făcut celebru pe Louis Pasteur, care a devenit savantul nr. 1 al lumii.

Robert Koch (1843-1910) a început ca medic de țară și a dăruit medicinei o serie de descoperiri: etiologia antraxului (1876), bacilul tuberculozei (1882) și a preparat tuberculina. De asemenea a izolat, în India, din materiile fecale ale unor bolnavi vribionul holerei. □

### PRINCIPALELE CATEGORII DE VACCINURI

Vaccinurile sunt preparate biologice dotate cu proprietăți antigenice, care declanșează apariția răspunsului imun la organismele supuse vaccinării. Vaccinurile convenționale constau în:

- microorganisme vii atenuate;
- microorganisme inactivate și purificate;
- vaccinuri polizaharidice;
- vaccinuri polizaharidice conjugate cu proteina difterică CRM 197;
- vaccinuri polizaharidice conjugate cu proteina difterică CRM 197 și cu proteină D a Haemophilus influenzae tip b nontipabil;
- vaccinuri recombinat prin inginerie genetică. □

### PRINCIPALELE CARACTERISTICI ALE VACCINURILOR: EFICACITATE ȘI EFECTE ADVERSE

Vaccinurile reprezintă o preocupare foarte importantă a medicinei actuale, constituie o adevărată provocare a celor mai performante tehnici de preparare a vaccinurilor. Concomitent cu eficacitatea maximă postvaccinală, se caută obținerea de efecte secundare minime.

**Eficacitatea vaccinurilor** reprezentând o adevărată provocare a celor mai performante tehnici de preparare a vaccinurilor care au ca principal scop eficacitate cât mai mare și efecte secundare minime sau absente. Eficacitatea vaccinurilor se realizează prin studii clinice care să urmărească: aprecierea riscului de apariție a unor cazuri de îmbolnăvire, studii serologice privind valoarea seroconversiei postvaccinale,

determinarea remanenței în timp a unui titru minim de anticorpi protectori.

**Reacțiile adverse** post-vaccinale ce pot apărea în primele 1-2 zile sunt: locale (inflamație, limfangită, abcese sterile) sau generale (febră, cefalee, convulsii, encefalita, poliradiculonevrite, anafilaxie). □

### VACCINAREA DTP

Vaccinarea DTP a fost introdusă în România în 1961. Ultimul caz de difterie raportat a fost în 1989. Ținta programului național de imunizare este menținerea unui nivel înalt de imunitate protectivă prin vaccinare, iar pentru este eliminarea tetanusului neonatal. Investigarea etiologică a tuturor sindroamelor pertusoide, obiectivul programului național de imunizare menținerea incidenței tusei convulsive de 1 caz la 100.000 locuitori

Vaccinul DTP conține fracțiuni antigenice ale peretelui bacterian. Eficacitatea lui devine maximă după minim 3 doze vaccinale, iar riscul îmbolnăvirii scade cu 96-97% între 1 și 4 ani. Preocuparea deosebită în ultimii ani privind eficiența și securitatea componentei pertusis. Efectele secundare datorate componentelor peretelui celular pot fi (raportare făcută de Centrul Național de Studiu al Encefalopatiei din Marea Britanie):

- reacții locale (edem, noduli, durere).
- reacții sistemice (febră, agitație psihomotorie greu controlabilă, convulsii – 57/100.000 doze, encefalopatia acută – 6,8/1.000.000 doze).

Se tinde să se folosească formelor aceluare de vaccin pertusis (DTaP) cu efecte secundare locale și sistemice reduse față de DTP clasic.

Vaccinarea este obligatorie la vârsta de 2, 4, 6 luni, cu rapelul 1 la vârsta de 12 luni și rapelul 2 la 4 ani (48 de luni).

Vaccinul furnizat în cadrul programului național de imunizări este un trivaccin ce conține anatoxină difterică purificată de bordetella pertusis inactivată (vaccin pertusis celular).

*Convulsiile* apar la aproximativ 57/100.000 doze de vaccin pertusis celular, riscul fiind mai mare la copii cu istoric familial de convulsii.

*Encefalopatia acută* este semnalată la 6,8/1 milion de doze de vaccin pertusis celular, cu risc de deces maxim în primele 7 zile.

Din noiembrie 2008 s-a introdus în schema obligatorie de vaccinare DTaP cu componentă pertusis aceluare. La formele aceluare de vaccin pertusis (DTaP) reacțiile adverse locale și sistemice sunt semnificativ scăzute, comparativ cu vaccinurile

DTP celulare, dovedite prin studii randomizate, dublu orb.

La copilul mare corect imunizat anterior, se administrează o doză de DT la vârsta de 6-7 ani (clasa I) și la 13-14 ani (clasa a VIII-a).

La copiii mari și adulții nevaccinați sau cu antecedente incerte de vaccinare, se efectuează primovaccinarea DT cu același nr. de doze și aceleași intervale de administrare ca la vaccinarea DTP.

La adulții corect imunizați anterior, se administrează doze de rapel la interval de 10 ani cu vaccin DT.

La gravide, se administrează o doză de vaccin DT în luna a 8-a de sarcină. Nu este necesară revaccinarea la sarcinile ulterioare, ci conform schemei pentru adulți (rapeluri cu DT la intervale de 10 ani). □

### VACCINAREA ANTIPOLIOMELITICA (AP)

În România, vaccinarea AP a fost introdusă în 1958. Programului național de imunizare urmărește menținerea eradicării poliomielitei (ultimul caz în 1992). Argumentele pentru menținerea vaccinării AP sunt prezența cazurilor de poliomielită asociată vaccinării VPO; importul de virus sălbatic (demonstrat); erori de manipulare a virusului în laboratoare.

VPO are avantajul dezvoltării unei imunități locale înalte la nivelul mucoasei intestinale.

Eficacitate: 3 doze vaccinale cu poliovirusuri vii atenuate pe cale orală (VPO) oferă o protecție de 95-100% împotriva celor 3 tipuri de poliovirus.

Efectele secundare sunt paralizia poliomielitică postvaccinală (estimată la 1 / 2,5 milioane doze vaccinale, aceasta însemnând în SUA circa 8 cazuri anuale), Sindromul Guillain-Barrés risc de evoluție fatală în imunodeficiență.

Folosirea de poliovirusuri inactivate (VPI) are imunogenitate similară și efecte secundare minime.

Primovaccinarea se face la vârsta de 2, 4, 6 luni, urmată de rapelul 1 la vârsta de 12 luni și rapelul 2 la vârsta de 9 ani (clasa a 3-a).

Pentru programul național de imunizări se folosește VPI (vaccin polio inactivat, pentru primovaccinare și cele două rapeluri).

În cazul VPI, administrate injectabil, este evitat pasajul digestiv al virusurilor din vaccin, iar acestea nu mai sunt excretate în mediu. De aceea nu prezintă risc de apariție a altor poliovirusuri datorită circulației de poliovirus vaccinal. VPI limitează transmiterea poliovirusurilor sălbatice parțial inactivate (derivate din VPO) la persoanele susceptibile. Și pe plan mondial există tendința înlocuirii vaccinului VPO cu VPI. □

## VACINAREA BCG

Vaccinarea BCG a început în România în 1948. Principalul scop al vaccinării BCG este prevenirea cazurilor grave de TBC la copilul mic. Folosirea tulpinii Calmette Guerin de M. Bovis viu atenuat are o eficacitate între 0 și 80% în funcție de prevalența bolii în diferite țări. În SUA s-a renunțat la vaccinarea de rutină, datorită prevalenței scăzute de tuberculoză.

Se administrează la nou-născuții cu G>2500 gr în primele 24 de ore, cei născuți sub 2500 gr în zilele 47 până la 2 luni; Copiilor de 13-14 ani (clasa a 8-a) li se administrează o nouă doză de vaccin BCG, dacă rezultatul testării prealabile la tuberculină este mai mic de 9 mm.

Efecte secundare: papulă, noduli în primele 7-21 zile, adenită supurată.

Se studiaza elaborarea unui vaccin ADN recombinant – (fragmente foarte apropiate de ADN-ul nativ sau chiar micobacterii atenuate) însă la testarea pe modelele animale rezultatele obținute s-au dovedit inferioare celor obținute cu vaccinul BCG.

Efectele secundare sunt: papulă, noduli în primele 7-21 zile, adenită supurată. □

## VACCINAREA ROR

Introdusă în schema de imunizare din România din 2004, cu o primă doză administrată la vârsta de 12-15 luni, urmată de un rapel la vârsta de 6-7 ani (în clasa I). Inițial a fost introdus vaccinul antirujeolic în 1979, iar vaccinarea antirubeolică la adolescente în anul 2003.

Se folosesc vaccinuri cu virusuri vii atenuate. Două doze de vaccin sunt eficiente împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei, folosirea să ducând la scăderea semnificativă a celor 3 boli. Revaccinarea previne apariția rujeolei, chiar și la cei la care nu s-a realizat seroconversia la prima vaccinare.

La indivizii sănătoși poate avea efecte secundare ușoare. Rareori poate cauza trombocitopenie, urticarie sau anafilaxie (0,1-5 per 100000 din cazuri).

La copiii cu sistem imunitar compromis s-au înregistrat decese, cauzate de infecția virală asociată vaccinului.

Eșecuri de imunizare s-au înregistrat la circa 5% dintre copiii vaccinați după vârsta de 15 luni.

Studii recente indică un răspuns serologic excelent și eficacitate clinică similară la copiii vaccinați între 12-14 luni (deoarece anticorpul materni scad mai rapid la mamele vaccinate decât la cele la care anticorpul sunt datorati infecției naturale).

În ceea ce privește riscul de meningită aseptică datorată vaccinării contra oreionului, OMS a analizat în iunie 2003 datele din literatură și a observat o rată mai mare de meningită aseptică pentru anumite tipuri de tulpini: Urabe (6000-11000 la 100.000 de doze), Leningrad-Zagreb (3500 la 100.000 doze). În aceste situații s-a considerat că vaccinul nu a fost atenuat corespunzător și a fost retras de pe piață. Un alt efect advers suspiciat la începutul anilor 90 pentru componenta rujeolică din vaccinul ROR a fost boala Crohn. Această ipoteză a fost reformulată în anul 1998 în sensul în care vaccinul ROR provoacă boala inflamatorie intestinală. Pierderea funcției de barieră intestinală permite trecerea în fluxul sanguin a unor proteine encefalopatică, având drept consecință dezvoltarea autismului;

Datele epidemiologice nu susțin această ipoteză, OMS continuând să recomande ROR □.

## VACCINAREA ANTIHEPATITICĂ B

În România, vaccinarea AHB s-a introdus în 1995, iar din 1999, s-a extins și la copilul de 9 ani.

Din 2004, s-a înlocuit vaccinarea copiilor de 9 ani cu cea a tinerilor de 17-18 ani;

OMS propune reducerea purtătorilor de virus hepatitic B cu cel puțin 80% până în anul 2010.

Dacă în SUA se acceptă că riscul de infecție este ridicat doar la copiii născuți din mame cu AgHBs pozitiv, pentru ceilalți copii riscul rămânând scăzut până la adolescență, în România CDC Atlanta a stabilit că infecția cu virus hepatic B este practic *endemică*, fiind prezentă la toate grupele de vârstă.

În România, studiile au demonstrat că vaccinarea *universală* a nou-născuților, copiilor și/sau adolescenților în regim de 3-4 doze are o *eficacitate de peste 84%* în prevenirea infecției cu VHB și peste 80% în prevenirea apariției hepatitei cronice B.

AHB administrat copiilor cu mame AgHBs pozitive, are o eficacitate de 62-92% (depinzând de doză, interval de administrare, tip de vaccin și starea antigenului matern).

Eficacitatea crește dacă vaccinul se asociază cu imunoglobulină anti-HB (IGHB).

Eficacitatea vaccinului se păstrează pe o perioadă ce variază între 3 și 11-12 ani, în ciuda scăderii nivelului anticorpilor.

Efectele secundare sunt locale – ușoare, generale: febră, iritabilitate, foarte rar anafilaxia, în special la vaccinul recombinant. □

## VACCINAREA ANTIHEPATITICĂ A

În România vaccinarea antihepatitică A face parte dintre vaccinările opționale.

Ca vaccin monovalent, se administrează începând de la vârsta de 1 an și 9 luni. Vaccinarea constă în 1 doză administrată inițial, urmată de un rapel la interval de 6 – 12 luni.

Ca vaccin bivalent (vaccin combinat HepA-HepB) se folosesc 3 doze la 0, 1 și 6 luni.

Deși durata imunității clinice nu este cunoscută, estimările spun că nivelurile satisfăcătoare de anticorpi ar persista cel puțin 20 de ani.

Efectele secundare sunt reprezentate reacții locale ușoare (durere, sensibilitate crescută, tumefacție și roșeață) și simptome sistemice minore (febră, migrenă, stare de disconfort). Simptomele sunt mai accentuate după a doua sau a treia doză. □

## VACCINAREA ANTI-HIB

Este eficientă în prevenirea infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* tip b, care, alături de meningococ și pneumococ, este una din principalele bacterii ce produc infecții invazive cu potențial letal, la vârsta copilăriei. În România, pentru moment, face parte din vaccinările opționale. În unele țări din Europa, în Statele Unite și în Canada, este inclusă în schemele naționale de imunizare.

Vaccinul Hib conține fracțiuni polizaharidice capsulare (FPR), cu eficacitate demonstrată inițial în prevenirea infecției în Finlanda, în 1984, la copiii mai mari de 2 ani.

Din anul 1990 au intrat în uz vaccinurile obținute prin conjugarea FPR cu antigene proteice (vârsta între 15-18 luni), cu eficacitate demonstrată. Față de vaccinul polizaharidic pur, cel conjugat conține o proteină purtător recunoscută de limfocitele T, stimulând imunitatea T-dependență, provocând un răspuns imunitar la haptena polizaharidică. În raport cu proteina purtător (toxoid tetanic, polipeptid mutant al toxinei difterice, membrană *N. meningitidis*, varianta a toxinei difterice CRM197) au fost înregistrate mai multe tipuri de vaccinuri: vaccin PRP-T Hib; vaccin PRP-D Hib (cel mai slab imunogen); vaccin PRP-OMP Hib; vaccin HbOC Hib.

Schema de vaccinare Hib se administrează la 2 luni, 4 luni, 6 luni, 12 luni. La copiii > 15-59 luni se administrează o singură doză; După vârsta de 59 de luni, vaccinul nu mai este recomandat decât pentru cei aflați la risc: asplenic, imunodeficienți, infecție HIV asimptomatică. □

## VACCINAREA ANTIPNEUMOCOCICĂ

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) este unul din principalii agenți patogeni infecțioși la vârsta copilăriei, precum și la persoanele vârstnice și/sau care au boli cronice.

Pneumococul colonizează tractul respirator superior și poate provoca următoarele tipuri de îmbolnăvire: infecții respiratorii superioare, incluzând otita medie și sinuzita; pneumonie și alte infecții ale tractului respirator inferior; infecție diseminată invazivă, care include bacteriemia, septicemia și meningita.

Scopul vaccinării antipneumococice este de a preveni boala pneumococică invazivă cu ajutorul vaccinurilor pneumococice.

Grupe de risc la care este obligatorie vaccinarea antipneumococică persoane imunocompetente (vârstnicii de 65 de ani și peste, bolnavii cu boli cardiovasculare cronice, boli pulmonare cronice sau diabet zaharat, bolnavii cu alcoolism, boli hepatice cronice sau pierderi de LCR, persoane care trăiesc în medii sociale defavorizate sau în condiții de mediu speciale, persoane cu asplenie anatomică sau funcțională) și persoane imunocompromise (bolnavii cu infecție HIV, leucemie, limfom, boală Hodgkin, mielom multiplu, malignități generalizate, insuficiență renală cronică, sindrom nefrotic, chimioterapie imunosupresivă, transplant de măduvă sau organe).

Până în anul 2000 s-a folosit vaccinul care conține 23 de componente polizaharidice capsulare, cu o eficacitate de aproximativ 63% la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani. Vaccinul polizaharidic pneumococic 23-valent se administrează începând de la vârsta de 2 ani, în doză unică, la categoriile de risc. Este eficace pentru o perioadă de 4-5 ani. Sunt necesare doze de rapel la interval de 5 ani.

În februarie 2000, s-a aprobat administrarea unui nou vaccin pneumococic heptavalent (7 antigene pneumococice polizaharidice) conjugat cu CRM197 (PREVENAR), cu o eficacitate de 94% împotriva bolilor pneumococice invazive cauzate de tulpini acoperite de vaccin – recomandat la toate grupele de vârstă.

Din aprilie 2009 s-a aprobat folosirea vaccinului decavalent (SYNFLORIX) care previne apariția mai multor boli pneumococi decât varianta heptavalentă, oferind protecție împotriva altor trei tulpini pneumococice (serotipurile 1, 5, 7F) – recomandat numai la copilul sub 2 ani. Este un vaccin care are o proteină conier activă proteina D a *Haemophilus influenzae* tip b nontipabil și CRM 197.

La sugarul sub 6 luni vaccinarea se face cu 3 doze de vaccin, care se administrează începând

de la vârsta de 2 luni, cu intervale de 1 lună între doze. Se recomandă o doză de rapel în al 2-lea an de viață.

La sugarii între 6-11 luni se administrează 2 doze de vaccin la interval de minim 1 lună între doze. Se recomandă o doză de rapel în al 2-lea an de viață.

La copiii de 12-23 de luni se administrează 2 doze la un interval de cel puțin 2 luni între ele. Nu a fost stabilită necesitatea unui rapel. □

## VACCINAREA ANTIMENINGOCOCICĂ

*Neisseria meningitidis* este un diplococ Gram negativ asociat, în general, unui portaj nazofaringian asimptomatic, dar care poate provoca uneori conjunctivită, meningită, septicemie, artrită septică și pneumonie. Gravitatea cazurilor se situează între bacteriemia ocultă și boala fulminantă și fatală.

Majoritatea infecțiilor sunt produse de cinci serogrupuri (A, B, C, Y, W-135), clasificate după polizaharidul capsular. Serogrupurile B și C sunt predominante. Boala cu serogrupul B apare în mod endemic, înregistrând un vârf la copiii sub 5 ani. Boala cu serogrupul C se manifestă frecvent epidemic, cu vârfuri la copiii sub 5 ani și la adolescenții între 15-19 ani.

Indicele de mortalitate în cazul bolii invazive, este, în medie, de 10%, fiind mai ridicat în caz de septicemie (meningococemie). Boala provocată de serotipul C se asociază cu un indice mai ridicat de septicemie și mortalitate, în special la adolescenți.

Până recent, vaccinurile meningococice erau compuse din polizaharide capsulare purificate adesea cel puțin unui serogrup (vaccinuri monovalente, bivalente și tetravalente, dar nu și pentru serogrupul B, prea puțin imunogen). Vaccinurile cele mai utilizate în lume erau vaccinul tetravalent A, C, Y, W-135 și vaccinul bivalent A+C. Deși imunogene și eficiente la copilul mare și la adult, aceste vaccinuri sunt puțin imunogene la sugari, căroră nu le asigură protecție îndelungată, din cauza incapacității lor de a suscita memoria imunologică la această grupă de vârstă.

Până recent, vaccinarea antimeningococică se recomandă în cazuri speciale: la contacti, la cei cu risc crescut, în epidemii, celor care călătoreau în zonele cu risc crescut (Africa, India, Arabia), peste vârsta de 2 ani. Vaccinul tetravalent se recomandă copiilor cu asplenie funcțională sau anatomică, cu deficite imunologice congenitale sau dobândite.

În prezent, sunt omologate vaccinuri meningococice de grup C conjugate, de data aceasta

sigure și imunogene pentru sugar, copilul mic și adult. Aceste vaccinuri au fost recent adăugate în programele naționale de imunizare din unele țări europene, cum ar fi Marea Britanie și Spania. Introducerea lor a favorizat o scădere imediată și remarcabilă a bolii meningococice invazive în rândul cohortelor imunizate.

Data fiind gravitatea bolii, inocuitatea, imunogenitatea și eficiența vaccinului, dar și a îngrijorării crescânde a populației față de riscul bolii meningococice grave, este de dorit ca toți copiii să fie imunizați cu un vaccin antimeningococic C conjugat, nu numai cei din grupele de risc.

Vaccinarea cu un vaccin antimeningococic C conjugat, se realizează astfel:

- La sugari, vaccinul se administrează la vârsta de 2, 4 și 6 luni.
- La sugari între 4 și 11 luni neimunizați anterior, li se recomandă 2 doze de vaccin la interval de cel puțin 4 săptămâni.
- La copii între 1-4 ani, adolescenți și adulți tineri neimunizați anterior se administrează o doză unică de vaccin.
- Pentru copii peste 5 ani până la adolescență, se indică administrarea unei doze unice de vaccin.

Sunt disponibile pentru vaccinare opțională vaccinuri meningococice bivalente A+C.

Imunizarea în context epidemiologic de focar se poate face începând de la vârsta de 4 luni. (Pentru imunizare de lungă durată se recomandă un rapel la vârsta de 2 ani).

Rata seroconversiei la copiii vaccinați sub vârsta de 2 ani este mai scăzută pentru serogrupul C, dar este bună față de serogrupul A, chiar și la sugarii vaccinați de la vârsta de 6 luni

Imunizarea în context general ne-epidemic se poate face de la vârsta de 2 ani, când se obține o rată optimă a seroconversiei cu o doză unică de vaccin.

Efecte secundare: reacțiile sistemice sunt rare, iar cele locale apar în 10% dintre cazuri, cel mai frecvent fiind descris eritemul local care durează 1-2 zile. □

## VACCINAREA ANTIVARICELOASĂ

În România și în majoritatea țărilor europene face parte din vaccinările opționale. În Statele Unite este inclusă în schemele naționale de imunizare.

Vaccinul varicelo-zosterian cu tulpină vie atenuată Oka are o eficacitate de 98% în prevenirea varicelei. Deși riscul de infecție la cei vaccinați este de 1-2% pe an, boala este atenuată, cu mai puține leziuni și incidența febrei mai redusă.

Durata protecției postvaccinale este de 7-10 ani, după 17-20 de ani numai 2 din 96 de adulți vaccinați în copilărie au prezentat infecție clinică – însă cu forme mult atenuate.

Vaccinarea în copilărie în primii ani (12 luni-13 ani) este mai eficientă, fiind necesară o singură doză de vaccin; adolescenții de peste 13 ani și adulții au o reacție imunitară mai scăzută, de aceea sunt necesare 2 doze pentru a obține o rată optimă de seroconversie. □

### VACINAREA ANTIROTAVIRUS

În România vaccinarea antirotavirus a fost introdusă optional în anul 2007. Până în martie 2009 au fost efectuate în toată lumea peste 21 milioane de doze.

Diarea produsă de infecția cu rotavirus în primii 5 ani de viață se întâlnește la milioane de persoane. În momentul de față rotavirusul este responsabil de peste 600.000 decese anual.

Dintre episoadele acute de infecție cu rotavirus aproximativ 30% evoluează cu forme grave de deshidratare. Există două forme de vaccin:

- Preparat Rotarix este un vaccin ce se administrează pe cale orală, conține o formă atenuată a rotavirusului uman, previne gastroenterita produsă de tipul G1 și tipul non G1 (G3, G4 și G9). Este disponibil în două forme: ca pulbere și solvent care se amestecă pentru a obține o suspensie orală, ce se administrează imediat după constituire și ca suspensie orală aflată într-un aplicator preumplut.
- Preparat RotaTaq vaccin ce se administrează pe cale orală, conține o formă atenuată a rotavirusului uman, previne gastroenterita produsă de tipul G1, G2, G3, G4 și P1)?

Spitalizarea copiilor = 5 ani cu gastroenterita acută determinată de rotavirus în the USA

OMS recomandă includerea în schema obligatorie de vaccinare a Rotarix-ului. În prezent vaccinul este folosit în 100 de țări, utilizându-se până în prezent peste 300 000 de doze.

Rotarix se utilizează pentru vaccinarea suga-rilor începând de la 6 săptămâni pentru prevenirea gastroenteritei cauzate de infecția cu rotavirus.

Vaccinul se administrează în două doze, la un interval de cel puțin 4 săptămâni. Este de preferat ca ambele doze să se administreze înainte de 16 săptămâni, nu mai târziu de 24 de săptămâni. Rotarix se poate administra concomitent cu alte vaccinuri.

Nu este necesară oprirea alimentației sugarului, sugarul se poate alăpta și înainte și după

administrarea vaccinului. Este contraindicată administrarea vaccinului la sugarii care au fost diagnosticați cu malformații congenitale ale tractului gastrointestinal sau prezintă hipersensibilitate la componentele vaccinului, la sugarii cu deficite imunologice sau neoplazii. De asemenea nu se administrează sugarilor care prezintă boli diareice acute sau vărsături. Nu a fost evaluată administrarea vaccinului la copii cu afecțiuni digestive inflamatorii cronice.

Se consideră 78-95% seroprotecție postvaccinală, prin apariția de anticorpi de tip IgA. Efectele Rotarix au fost studiate inițial pe modele experimentale, apoi pe pacienți umani. În total, studiile clinice asupra utilizării Rotarix la pacienții umani au inclus 72.000 de copii și s-au desfășurat în mai multe țări. Studiul principal randomizat, dublul orb, comparativ cu placebo, a evaluat eficacitatea și siguranța Rotarix și a implicat peste 63000 de copii. Eficacitatea a fost măsurată prin evaluarea numărului de copii la care a apărut gastroenterita severă produsă de rotavirus după vaccinare.

Un studiu pe 72.000 de copii, desfășurat în mai multe țări a arătat ca 0,19% decese prin pneumonii, față de 0,15% decese la grupul placebo și invaginații intestinale la 9 copii, comparativ cu 16 copii din grupul placebo. Acest lucru demonstrează că nu există un risc crescut de invaginație asociat cu Rotarix. Cei mai mulți pacienți (1 din 10) au prezentat iritabilitatea și pierderea poftei de mâncare.

Alte efecte secundare: tuse, diaree, febră în primele 24 de ore. □

### VACINAREA ANTIHPV

Infecția cu HPV (Human Papilloma Virus structura ADN) poate fi asimptomatică sau poate produce verucile veneriene sau neoplazii. Sunt cunoscute peste 100 de serotipuri de HPV (Human Papilloma Virus): HPV-1 determină veruci plantare, HPV-6 și HPV-11 veruci veneriene (anogenitale), HPV-16 și HPV-18 determină displaziile cervicale.

Până la 31 decembrie 2008 au fost efectuate peste 23 de milioane de doze de vaccin HPV. În România vaccinul a fost introdus în anul 2007, iar în anul 2008 a fost vaccinate o parte din fetele din clasa a VI a. Există două vaccinuri împotriva HPV:

- Gardasil/silgard (conține antigene împotriva serotipurilor 6,11,16,18 de HPV, microparticule asamblate prin recombinare genetică)?
- Cervarix (conține antigene împotriva serotipurilor 16,18 de HPV).

Schema de vaccinare cuprinde în ambele cazuri 3 doze astfel: 0, 2(1) și 6 luni de la prima doză.

Vaccinul a fost inclus în schema obligatorie de vaccinare a femeilor între 11 și 25 de ani din Australia, Canada, Franța, Germania, Italia, Anglia, Noua Zeelandă, Kenya, Coreea de Sud, Suedia, SUA, iar în România la fetițele între 12-14 ani. Serotipurile 16, 18 determină 71,5% din cancerele de col uterin, deci vaccinare anti HPV poate împiedica apariția a peste 70% dintre cazurile de cancer de col uterin. Cu toate acestea, pentru că rămâne un risc de până la 28,5% datorat infecției cu alte tulpini de HPV sau există posibilitatea unei infecții cu HPV deja prezente, este importanta efectuarea periodică a examenului citologic al colului uterin, Babeș Papanicolau, ceea ce duce la o reducere cumulată a riscului de cancer de col uterin cu 94%. HPV produce neoplazii cu diferite localizări: col uterin, mucoasa anală, mucoasa bucală, vulvă/vagin, penis, corzi vocale.

Studiile clinice asupra vaccinării au inclus și mii de femei care își începuseră deja activitatea sexuală, iar vaccinul a prevenit leziunile pre-cancerose cauzate de infecția cu tulpinile oncogene 16 și 18 de HPV. Cu toate acestea, vaccinare nu asigură vindecarea în cazul în care există deja infecția cu tulpinile oncogene 16 și 18 de HPV.

Studiile au aratat ca la fetitele din grupa de varsta 10-15 ani raspunsul imun al organismului la vaccinare anti-HPV, masurat prin nivel de anticorpi specifici anti-HPV, este de două ori mai ridicat decat la fetele și femeile din grupa de varsta 16-25 de ani. Luand în considerare și faptul că este de preferat ca vaccinare anti-HPV sa se realizeze înainte de debutul vietii sexuale pentru a preveni o eventuală infectie încă de la primele contacte sexuale, statele care au hotarat introducerea în programele nationale de preventie vaccinare împotriva cancerului de col uterin au decis că vaccinare de rutina sa fie efectuată în jurul acestei varste.

Au fost înregistrate 6% efecte adverse majore. Au fost raportate 20 de cazuri de decese după administrarea de Gardasil. Cercetarile au aratat ca nu au avut legatura cu administrarea vaccinului. S-au semnalat și cateva cazuri de Sindrom Guillain-Barre și trombolism pulmonar- la persoane ce prezentau factori de risc pentru trombolism. S-au înregistrat 94% efecte adverse minore cu o frecventa de 0.1%: durere la locul injectiei, febră, cefalee, greață, șoc anafilactic, bronhospasm,

Cu frecvență mai scazuta: epilepsie, paralizii, atacuri de panică, tulburări circulatorii, stare de

rău, căderea părului, amenoree, dureri articulare, eritem, oboseală accentuată, tremurături, parestezii (senzație de arsură) la picioare și la față. □

## VACCINAREA ANTIGRIPALA SEZONIERA ȘI PANDEMICA

Vaccinul antigripal este un vaccin produs pe ouă embrionate de găină ce conține 3 componente antigenice (două din tipul A și unul din tipul B). Sunt cuprinse tulpinile de virus care au circulat în sezonul anterior. Există 2 tipuri de vaccinuri antigripale: unele ce conțin proteine capsidare (purificate) cu potențial antigenic; altele denumite vaccinuri subvirionice sau vaccinuri scindate ("split virus") în care antigenul de suprafață este purificat și scindat de componenta lipidică a componentei capsidare. Numai aceste vaccinuri cu antigen de suprafață purificat și scindat se pot administra la copilul < 13 ani deoarece au efectele secundare cele mai reduse.

Protecția antigripală realizată prin vaccinare este de 70-80%; Eficacitatea antigripală este aparent mai mică la copil din cauza incidenței mai mari a IACRS de alte etiologii ce "mimează" o stare gripală și "maschează" efectul protector al vaccinului; Chiar dacă gripa apare și la persoanele vaccinate, șansa evoluției spre forme complicate este mult mai mică. În mod obișnuit, eficacitatea vaccinării se apreciază pe parcursul unui sezon gripal anual (15 noiembrie-martie).

OMS recomandă ca vaccinare să se facă anual, cu prioritate pentru grupele cu risc crescut (începând cu vârsta de 6 luni);

Copiii și adolescenții cu risc care necesită vaccinare antigripală sunt cei care prezintă: astmul bronșic, FK, boli cardiace, imunodeficiențe (inclusiv HIV), anemii hemolitice, colagenoze (AINS cresc riscul pentru S. Reye ca urmare a gripei).

Adulții cu indicație specială pentru vaccinare: persoane > 65 ani cu boli cronice, personal medico-sanitar, personal care lucrează în învățământ, studenți care locuiesc în cămine, etc.

Pandemia de gripa este o epidemie la nivel planetar, determinata de un nou subtip de virus gripal A (H1N1), fata de care populatiile nu au imunitate prin infectii naturale sau vaccinari anterioare. Pandemia apare prin reasortari genetice în tre virusurile umane, aviare și/ sau porcine care duc la modificari majore ale structurii virusurilor gripale și aparitia unei noi tulpini de virus. Intervalele la care apar pandemiile sunt între 11-50 de ani.

Vaccinurile antigripale împotriva virusului pandemic necesita o perioada de 5-6 luni, de la identificarea tulpinii infectante pana la obtinerea



tuturor aprobarilor pentru efectuarea lui. Sunt 18 centre de producere a vaccinului antigripal pandemic in lume, din care unul este in tara noastra. Vaccinul antigripal pandemic este un vaccin cu virus viu inactivat (serotip A/California/07/2009H1N1). Studiile clinice efectuate pe loturi de 18-60 de ani au aratat ca in 96% din cazuri se obtine un nivel protector de anticorpi, iar la grupa de varsta 9-17 ani, nivel protector de anticorpi a fost obtinut in 92% din cazuri.

Reacțiile adverse semnalate au fost minore, de tipul cefalee, mialgii, durere, edem, eritem la locul injectării, reacții anafilactice la componentele vaccinului. □

### CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII ÎN FOLOSIREA VACCINURILOR

Necesitatea cunoașterii excipienților fiecărui vaccin pentru evitarea unor reacții adverse;

Epinefrina (adrenalina) este necesar a fi disponibilă datorită unor reacții alergice ce pot merge până la șoc anafilactic;

Apariția unor efecte secundare grave la prima administrare (colaps, șoc, encefalită, convulsii, etc.) – contraindică repetarea dozei următoare;

Dacă apar reacții adverse la componenta pertusis a DTP, aceasta va fi omisă la vaccinarea următoarei folosindu-se DT;

Evitarea administrării vaccinului în boli acute care ar putea compromite răspunsul imun, cu excepția unor infecții minore, fără febră sau alte manifestări sistemice;

Folosirea alcoolului sau a altor agenți dezinfectanți la locul infecției poate inactiva un vaccin cu virus viu, dacă nu se așteaptă evaporarea agentului dezinfectant;

Evitarea administrării intramusculare a vaccinilor la persoane cu boli hematologice cum ar fi hemofilia sau trombocitopenia;

Vaccinurile ce conțin particule de antibiotic, cum ar fi polimixina B și neomicina, sunt contraindicate la persoanele ce au sensibilitate la aceste particule;

Vaccinurile preparate pe embrion de găină constituie o contraindicație pentru persoanele alergice la ouă;

Dacă este necesară administrarea a două vaccinuri cu virus viu, care nu sunt compatibile în preparare combinată, ele pot fi administrate simultan doar în locuri diferite și cu seringi diferite (preferabil la un interval de minim 3 săptămâni);

Vaccinurile cu virus viu sunt contraindicate în următoarele situații:

- femei însărcinate – datorită virusului pot apare malformații la făt (numai dacă gradul expunerii este foarte mare);

- administrarea de imunoglobuline contraindică folosirea vaccinurilor cu virus viu la interval mai mic de 3 săptămâni înainte sau după administrare;
- persoanele cu malignități (leucemie, limfoame, tumori);
- imunodeprimați (HIV pozitiv, imunosupresoare, corticosteroizi, radioterapie);
- indivizii cu infecție HIV simptomatică au contraindicat vaccinul BCG și febra galbenă;
- copiii și femeile la vârsta procreerii cu HIV pozitiv simptomatic ar trebui să primească vaccinul DTP, VHB și AP. □

### CONCLUZII

1. Activitatea preventivă reprezintă o componentă importantă în practica MF, alături de activitatea curativă, de recuperare și paliativă.
2. În cadrul activității preventive, imunoprofilaxia prin vaccinare reprezintă principala activitate preventivă ce se adresează cu precădere sugarului și copilului mic, dar și altor categorii de vârstă.
3. În prezent există vaccinuri pentru principalele boli ale copilăriei, dar și pentru alte boli care ne plasează în categoria țărilor cu risc endemic (ex.: antihepatita A și B).
4. Preocuparea prezentă și viitoare a medicinei de preparare a unor vaccinuri cât mai eficiente și cu efecte secundare minime – o adevărată provocare pentru cele mai performante tehnici de inginerie genetică ce permit prepararea de vaccinuri aceluare/recombinante.
5. Tendința actuală și viitoare de asociere a 4, 5 sau chiar 6 vaccinuri într-o singură doză vaccinală.
6. Preocuparea de perspectivă în privința extinderii vaccinării și asupra unor boli cu impact asupra morbidității și mortalității (ex.: anti-H. Influentzae tip b, anti-varicelă, anti-meningococic, etc.).
7. Necesitatea cunoașterii de către MF a principalelor contraindicații și precauții privind excipienții fiecărui vaccin, reacțiile secundare și respectarea tehnicii de vaccinare corectă.
8. Prudență specială în folosirea vaccinurilor vii atenuate la persoanele cu imunosupresie (corticosteroizii, imunosupresoare, infecție HIV, etc.). □

## BIBLIOGRAFIE

1. Guide to Clinical Preventive Services
2. **Alexandrescu V, Matei, D, Sbarcea C.**, Ghid de diagnostic, tratament și prevenție a gripei pentru medicii de familie, 2008
3. **Alexandrescu V, și colab** Pandemia de gripa AH1N1, 2009
4. **Bardella IJ** - Pediatric Advances Life Support, American Family Physician, 1999
5. **Bocșan Ioan Stelian** - Epidemiologie practică pentru medicii de familie, Ed Medicală Universitară „I. Hațieganu”, Cluj Napoca, 1999
6. **Butler K, Razner L** - Ghidul omului sănătos și uneori bolnav, Ed Nemira, 1996
7. **Buzinschi Sorin** - Pediatrie practică pentru medicii de familie, Ed Transilvania Express 2003
8. **Ciofu E, Ciofu C** – Esențialul în Pediatrie, Ed Medicală Amaltea, 1999
9. **Colecția de ghiduri de practică pentru medicii de familie** – Ed Informatică, 2005
10. **Enăchescu D, Marcu M** - Sănătate publică și management sanitar, Ed All, 1994
11. **Georgescu A** - Compendiu de pediatrie, Ed All, 2001
12. **Geormăneanu M, Moldovan Z** - Puericultură și pediatrie, Ed Didactică, 1997
13. **Institutul de Ocrotirea Mamei și Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu”** – Protocoale în îngrijirea copilului, vol I, 1998
14. **Institutul de Sănătate Publică a Municipiului București** – Norme de Igienă și sănătate publică pentru colectivitățile de copii și tineri, 1997
15. **Jompan A** - Medicina familiei, Ed Eurostampa, 2001
16. **Jompan A** - Asistența Medicală Primară, Medicina de Familie 2003
17. **Matei D și colab** Esențialul în Medicina de Familie, 2007
18. **Matei D și colab** Indreptar practica de Medicina de familie, editia a 2-a., 2009
19. **Matei D și colab.** Imunoprofilaxia prezent și viitor în medicina de familie, Medicina Moderna, vol.XIV, nr.9, anul 2007
20. **Restian A** - Bazele Medicinii de Familie, Ed Medicală
21. **Restian A, Mateescu M** - Ghid practic de medicină de familie, Ed Universitară Carol Davila, 1998;
22. **Talli A și colab.** - Family Practice Review a Problem Oriented Approach, 4th Ed, Kaplan Medical, 2001
23. **Voiculescu M** - Medicina generală, Ed Medicală, 1999
24. **www.emea.europa.eu**

## Revista presei medicale

## Low cholesterol may be sign of undiagnosed cancer

*Low total cholesterol may be a sign of cancer rather than a cause, as some researchers have suggested, and men who have low cholesterol actually have a lower risk of developing high-risk prostate cancer, two teams reported on Tuesday.*

*Both studies, reported in the journal Cancer Arkers & Prevention, shed new light on the role of cholesterol and cancer.*

*For years, researchers had noticed that people who have lower total cholesterol — a combination of both low-density lipoprotein or LDL, the “bad” kind, and high-density lipoprotein or HDL, the “good” kind — appeared more likely to have certain types of cancers than other people.*

*That was worrisome because having low cholesterol, and particularly low levels of “bad” LDL cholesterol, has been shown to protect against heart attacks and strokes.*

*“Our study affirms that lower total cholesterol may be caused by undiagnosed cancer,” Dr. Demetrius Albanes, a senior investigator at the National Cancer Institute, part of the National Institutes of Health, said in a statement.*

*“In terms of a public health message, we found that higher levels of ‘good’ cholesterol seem to be protective for all cancers,” he said.*

*The 18-year study of nearly 30,000 Finnish male smokers is the largest and longest of its kind. During that period, 7,545 men developed cancer.*

*The men with lower total cholesterol levels — below 230 milligrams/deciliter — had an 18 percent higher risk of cancer overall — just as in earlier studies.*

*But, when they excluded cancers that occurred in the first nine years of the study, this risk disappears.*

*“This finding supports the idea that the lower serum total cholesterol level we detected as a possible cancer risk factor may actually have been the result of undiagnosed cancers,” Albanes told reporters in a telephone briefing.*

*They also found men who had higher levels of HDL or “good” cholesterol (above 40 milligrams/deciliter) had a 14 percent lower risk of cancer even after excluding nine years of early cases.*

## MORE STUDIES NEEDED

*Albanes said the notion that high levels of HDL may protect against cancer is new and needs to be confirmed in other studies, particularly among women.*

*“The results should help dispel any lingering concerns anyone might have that having low cholesterol could cause cancer,” Eric Jacobs of the American Cancer Society told reporters.*

*A companion study of more than 5,000 U.S. men by Elizabeth Platz of Johns Hopkins University in Baltimore and colleagues found a link between low cholesterol and a lower risk of high-grade prostate cancer among 5,586 men over 55.*

*They found that if men had total cholesterol of less than 200 milligrams/deciliter, they had a nearly 60 percent lower risk of developing high grade prostate cancer, the riskiest kind.*

*It is not clear whether taking cholesterol-lowering statin drugs might help men with prostate cancer. That would need to be studied, Platz said.*

Source: REUTERS/HEALTH – Chicago