

Pediatrie 2022

Vaccinologie pediatrică

Coordonator științific:
Prof. dr. Doina-Anca Pleșca



9 786060 555740



9 786060 556535

PEDIATRIE 2022 – VACCINOLOGIE PEDIATRICĂ

Coordonator științific:
Prof. dr. Doina-Anca Pleșca

Coordonator editorial:
Dan Dumitru Mihalache

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Pediatrie 2022 – Vaccinologie pediatrică / coord. șt.: prof. dr. Doina-Anca Pleșca;

coord. ed.: Dan Dumitru Mihalache.

București: Viața Medicală: Medichub Media, 2022

Conține bibliografie

ISBN 978-606-95567-4-0

ISBN 978-606-95565-3-5

I. Pleșca, Doina-Anca (coord. șt.)

II. Mihalache, Dan Dumitru (ed.)

616

AUTORI: Alice-Nicoleta Azoicăi, Doina Azoicăi, Anca-Cristina Drăgănescu,
Oana-Gabriela Falup-Pecurariu, Sorin-Claudiu Man, Daniela Păcurar, Doina-Anca Pleșca

Redactor: dr. Diana Andronache

Coperta: Andrei Popescu

DTP: Radu Leonte

Publicitate: Nadine Dumitrescu, Mariana Minea

CUPRINS

| | |
|--|------------|
| Cuvânt înainte | 7 |
| Prof. dr. Doina-Anca Pleșca | |
| Vaccinarea antituberculoasă | 9 |
| Prof. dr. Sorin-Claudiu Man | |
| Difteria | 18 |
| Prof. dr. Doina-Anca Pleșca | |
| Tetanosul | 22 |
| Prof. dr. Doina-Anca Pleșca | |
| Tusea convulsivă | 28 |
| Prof. dr. Doina-Anca Pleșca | |
| Poliomielita | 32 |
| Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu | |
| Haemophilus influenzae | 36 |
| Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu | |
| Rubeolă, oreion și rujeolă | 40 |
| Conf. dr. Oana-Gabriela Falup-Pecurariu | |
| Vaccinurile combinate | 48 |
| Prof. dr. Doina Azoicăi, asist. univ. dr. Alice-Nicoleta Azoicăi | |
| Infecția cu rotavirus | 52 |
| Prof. dr. Doina-Anca Pleșca | |
| Vaccinarea antipneumococică | 57 |
| Conf. dr. Oana-Gabriela Falup-Pecurariu | |
| Varicela | 63 |
| Conf. dr. Oana-Gabriela Falup-Pecurariu | |
| Infecția meningococică | 65 |
| Șef lucr. dr. Daniela Păcurar | |
| Hepatita virală A | 76 |
| Prof. dr. Doina Azoicăi, asist. univ. dr. Alice-Nicoleta Azoicăi | |
| Gripa sezonieră | 80 |
| Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu | |
| Infecția cu Papiloma virus uman (HPV) | 84 |
| Prof. dr. Doina Azoicăi, asist. univ. dr. Alice-Nicoleta Azoicăi | |
| Encefalita transmisă de căpușe | 89 |
| Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu | |
| Vaccinarea pentru virus hepatitic B | 92 |
| Șef lucr. dr. Daniela Păcurar | |
| Vaccinarea anti-COVID-19 | 102 |
| Prof. dr. Sorin-Claudiu Man | |

Cuvânt înainte

Prof. dr. Doina-Anca Pleșca

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

Vaccinarea reprezintă una dintre intervențiile de succes la nivel mondial în domeniul sănătății publice. De la înființarea Programului Extins de Imunizare-EPI (1974), milioane de decese și/sau dizabilități apărute secundar îmbolnăvirilor au putut fi prevenite.

Imunizările prin vaccinare sunt printre cele mai spectaculoase progrese în sănătatea și dezvoltarea globală. Timp de peste două secole, acestea au redus, în siguranță, flagelul bolilor precum poliomielita, tetanosul și variola, ajutând copiii să crească sănătoși, fericiți și să atingă potențialul maxim.

În prezent există peste 31 de boli care pot fi prevenibile prin vaccinare, boli care apar deoptrivă la sugari, copii, adolescenți și adulți. Datorită eforturilor de imunizare din întreaga lume, copiii sunt capabili să se dezvolte armonios, să ducă o viață normală, să se joace și să învețe.

De imunizare beneficiază întreaga populație, nu doar prin îmbunătățirea stării de sănătate și a speranței de viață, ci și prin impactul său social și economic la nivel global, național și comunitar. Unul dintre obiectivele majore ale strategiei OMS în privința imunizării este menținerea acoperii vaccinale de cel puțin 90%.

Pandemia de COVID-19 și perturbările asociate (lipsa și/sau dificultățile în aprovizionarea vaccinurilor, reorientarea serviciilor de sănătate publică către diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu COVID-19 etc.) au avut multiple consecințe. În 2021, acoperirea globală a imunizării a scăzut la 81%, cea mai redusă rată de vaccinare din ultimul deceniu. 25 de milioane de copii cu vârsta sub 1 an nu au primit vaccinuri de bază prin imunizarea de rutină, însemnând cu 6 milioane mai mult decât în anul 2019 (peste 60% dintre aceștia trăiesc în zece țări: Angola, Brazilia, Republica Democrată Congo, Etiopia, India, Indonezia, Myanmar, Nigeria, Pakistan și Filipine). 18,2 milioane de copii nu au primit niciun vaccin, acesta fiind cel mai mare număr de copii nevaccinați raportat din anul 2005 până în prezent. În același an, 18,2 milioane de sugari nu au primit doza inițială de vaccin DTP, ceea ce indică lipsa accesului la imunizare și alte servicii de sănătate, iar încă 6,8 milioane au fost parțial vaccinați.

Cu toate că pe parcursul pandemiei de COVID-19 s-a înregistrat un declin important al ratei de imunizare în rândul copiilor, vaccinurile sunt estimate a fi unul dintre cele mai benefice și rentabile mijloace de promovare a bunăstării globale. Acestea acționează ca un scut protector, menținând în siguranță familiile și comunitățile.

De-a lungul anilor, anumite boli au fost deja eradicate prin campanii riguroase de vaccinare, în timp ce altele se speră că vor fi eliminate în curând, precum rujeola și rubeola congenitală. În ciuda acestor beneficii de lungă durată, nivelurile scăzute de imunizare persistă iar provocările rămân.

Din păcate, unele vaccinuri sunt încă utilizate insuficient. Deși vaccinarea a devenit din ce în ce mai sigură și mai eficientă, una dintre provocările majore cu care ne confruntăm este opoziția populației față de imunizare. Poate ne-am obișnuit prea mult cu beneficiile vaccinării, unele boli fiind acum atât de rare încât nici nu ne mai amintim cât de devastatoare pot fi consecințele lor (poliomielita, variola, tetanosul etc.).

Implementarea eficientă a programelor de imunizare este amenințată permanent de informațiile insuficiente referitoare la calendarul de vaccinare, precauții și contraindicații privind vaccinarea, numărul de vaccinuri care pot fi administrate concomitent, de zvonuri nefondate despre efecte adverse sau de grupuri care, din motive religioase sau de altă natură, se opun vaccinării.

Siguranța imunizării reprezintă o problemă foarte importantă. Fiind vorba despre o măsură preventivă, imunizarea se bazează în totalitate pe înțelegerea, acceptarea și încrederea populației în această măsură.

Comunicarea rezultatelor științifice corecte referitoare la progresele înregistrate în domeniul cercetării și dezvoltării noilor tehnologii de fabricare a noilor vaccinuri este, prin urmare, deosebit de importantă pentru a permite atât decidenților politici, cât și publicului să facă o alegere în cunoștință de cauză.

Vaccinurile noi, sigure și eficiente primesc licență și sunt introduse pe piața internațională în fiecare an. Mai mult, progresele biotehnologiei contribuie la îmbunătățirea calității și siguranței vaccinurilor actuale prin noi formulări ale vaccinurilor existente, utilizate de multă vreme. Deși sunt disponibile, aceste vaccinuri noi nu au devenit încă parte din programul oficial de imunizare în multe țări. Înainte ca un nou vaccin să fie inclus în programul de imunizare, fezabilitatea și sustenabilitatea acestuia ar trebui evaluate pe baza unor criterii tehnice clare, stabilite anterior, pentru a se determina dacă reprezintă o prioritate de investiții în sănătatea publică.

În conformitate cu datele furnizate în 22 septembrie 2022 de Centru de Control și Prevenție al Bolilor (CDC) din SUA, în întreaga lume pot fi prevenite, în fiecare an, 4 milioane de decese pediatrice prin vaccinarea copiilor. Se estimează că, în perioada 2021-2030, prin vaccinarea copiilor pot fi prevenite aproximativ 51 de milioane de decese. Până în anul 2030, se estimează că vaccinarea împotriva rujeolei va putea salva aproape 19 milioane de copii iar vaccinarea împotriva hepatitei B va putea salva 14 milioane de vieți.

Cu multe decenii în urmă, în România au fost dezvoltate recomandări de administrare a vaccinurilor pentru majoritatea bolilor transmisibile specifice sugarilor și copiilor mici, care au fost actualizate permanent pornind de la recomandările OMS și cele provenite de la Centrul European de Control și Prevenire a Bolilor. Aceste recomandări sunt regăsite în Programul Național de Imunizare, care include schema națională de imunizare.

Pentru a veni în sprijinul medicilor, în practica curentă și în dialogul permanent cu părinții referitor la acest subiect important, pe care mulți îl consideră neclar, am apreciat că este util să publicăm o monografie actualizată referitoare la prevenția prin vaccinare a celor mai importante boli infecțioase pediatrice.

Pentru elaborarea acestei lucrări au fost selectate cele mai recente și moderne informații apărute în literatura de specialitate, pe care ne-am străduit să le prezentăm cât mai concis, sintetic și ușor de parcurs. Am încercat să facem acest lucru într-o modalitate care să țină cont, pe de-o parte, de medicina bazată pe dovezi și, pe de altă parte, de arta de a fi medic pediatru.

Sperăm ca această monografie intitulată Vaccinologie pediatrică, pe care o aducem în fața dumneavoastră, să suscite interesul deopotrivă al medicilor specialiști pediatri, al medicilor din diferite specialități care îngrijesc copii, precum și al medicilor rezidenți și al studenților mediciști. ■

Vaccinarea antituberculoasă

Prof. dr. Sorin-Claudiu Man

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

Tuberculoza este o boală infecțioasă produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch) sau, mai rar, de *Mycobacterium bovis*, care afectează în special plămânul, dar și alte organe, și are ca leziune caracteristică granulomul cu necroză de caseificare (1). În cazul tuberculozei, trebuie făcută diferențierea între expunere la agentul infecțios, infecție tuberculoasă (tuberculoza latentă) și tuberculoza-boală (Tabelul 1) (2,3). În cadrul tuberculozei-boală se disting: (1) **tuberculoza primară** care apare la prima expunere la *M. tuberculosis* și poate avea o evoluție indolentă sau agresivă și (2) **tuberculoza secundară** care apare după infecția primară, prin reactivarea unei infecții dormante sau prin reinfecție. TB secundară este întotdeauna o boală activă.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Genul *Mycobacterium* cuprinde peste 190 de specii. *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch) este una dintre cele 9 specii care alcătuiesc ceea ce se numește „complexul *Mycobacterium tuberculosis*”, complex în care este inclusă și specia *M. bovis*. Toate cele 9 specii pot produce tuberculoză clinică la om, dar *M. tuberculosis* este de departe cea mai frecvent implicată, urmată la mare distanță de *M. Bovis* (1,4,5). Micobacteriile netuberculoase, deși sunt larg distribuite (sol, apă etc.) rareori cauzează boala clinică la om, dar contactul cu acestea poate modifica evoluția infecției cu *M. tuberculosis* și poate explica eficacitatea variabilă a vaccinului antituberculos BCG (bacilul Calmette-Guérin) (4).

PATOGENIA INFECȚIEI NATURALE

Se descriu trei stadii majore ale tuberculozei: expunerea, infecția și boala (Tabelul 1) (2,3). **Expunerea** implică contactul semnificativ al individului (copil sau adult) cu o persoană care prezintă tuberculoză pulmonară contagioasă (2). Rezultatul expunerii la *M. tuberculosis* este variabil: fără infecție, infecție tranzitorie, infecție latentă sau tuberculoză-boală (4). Peste 90% dintre persoanele expuse la *M. tuberculosis* dezvoltă infecție (1,4,5). Deci doar sub 10% dintre indivizii expuși nu dezvoltă infecție, lucru demonstrat prin intradermoreacție la tuberculină și test de eliberare a

interferonului-gama negativ (1,4,5). Persoanele expuse care nu se infectează, posedă probabil un răspuns imunitar înnăscut care blochează infecția sau elimină mycobacteria înainte de dezvoltarea unui răspuns imunitar dobândit mediat de limfocitele T (4).

Infecția apare atunci când *M. tuberculosis* se localizează intracelular, la nivel pulmonar și, eventual, la nivelul ganglionilor limfatici asociați (2). La cei care devin infectați, răspunsul imun dobândit conționează infecția și previne tuberculoza-boală în 90-95% dintre cazuri (5). După inhalarea particulelor de aerosoli încărcate cu *M. tuberculosis*, acestea ajung în spațiile aeriene terminale, unde are loc multiplicarea bacililor (5). Bacteria se fixează prin intermediul unor receptori pe macrofage, dar și pe alte celule mioeloidice (monocite, celule dendritice, neutrofile) (4). Din cauza unor mecanisme de apărare ale *M. tuberculosis*, macrofagele alveolare nu pot distruge bacteria, astfel încât macrofagele devin o nișă ecologică pentru bacterie (6).

Macrofagele infectate cu *M. tuberculosis* migrează spre ganglionii limfatici regionali unde limfocitele T CD4+ specifice recunosc antigenele micobacteriene prezentate de macrofage (6). Conversia limfocitelor Th0 în limfocite Th1 active pot elimina mycobacteria sau pot duce la formarea unui granulom care conționează agentul infecțios (6). Interferonul-gama (IFN- γ) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) au un rol major în activarea macrofagelor, distrugerea micobacteriei sau izolarea ei la nivelul unui granulom (6). Eliminarea *M. tuberculosis* s-ar produce printr-un răspuns imunologic dominat de răspunsul de tip Th1 împreună cu un răspuns de tip Th2 și Treg, acestea două din urmă modulând răspunsul imun și prevenind leziunile tisulare (6). Deși imunitatea mediată de limfocitele T este considerată cheia protecției împotriva tuberculozei, studiile actuale arată că și imunitatea înnăscută, prin celulele natural killer (NK), este importantă în protecția împotriva bolii (6).

Tuberculoza-boală se definește prin prezența de manifestări clinice sau/și radiologice, pulmonare sau extrapulmonare, compatibile cu tuberculoza (2,4). Doar 10% dintre persoanele infectate și netratate dezvoltă tuberculoză-boală de-a lungul

Tabelul 1. Stadiile infecției tuberculoase (adaptat după 2,3)

| | Expunere la <i>M. tuberculosis</i> | Infecție tuberculoasă (tuberculoză latentă) | Tuberculoza-boală |
|-------------------------------------|---|---|--|
| Definiție | Contact cu un bolnav de tuberculoză care este contagios, dar fără dovezi de infecție din partea individului expus | Inhalarea de aerosoli contaminați cu <i>M. tuberculosis</i> , cu supraviețuirea agentului infecțios la nivel intracelular, în plămân și ganglionii limfatici asociați | Infecție tuberculoasă cu leziuni distructive, simptomatice |
| Imunopatogeneză | Eliminarea agentului infecțios de imunitatea înnăscută; lipsa activării limfocitelor T | Infecție latentă: bacterii viabile, fără multiplicare, cu activitate metabolică foarte scăzută; infecția este conționată | Infecție activă: bacterii active metabolice care se multiplică; infecție parțial conționată sau neconționată |
| Manifestări clinice | NU | NU/minore | DA |
| Intradermoreacție la PPD | Negativă | Pozitivă | Pozitivă |
| Test de eliberare a IFN-gama | Negativ | Pozitiv | Pozitiv |
| Radiografie toracică | Normală | Normală sau calcificări pulmonare sau/și hilare sau/și îngroșare pleurală | Modificată: adenopatie hilară, noduli pulmonari necalcificați, revărsat pleural |
| Microbiologie | Negativă | Negativă | Pozitivă (10-70%) |

vieții, ceea ce înseamnă că majoritatea indivizilor au mecanisme imunitare care controlează agentul patogen și previn manifestările bolii (1). La majoritatea persoanelor infectate cu *M. tuberculosis*, bacteria persistă într-o stare de latență, prezentând un risc de reactivare pe tot parcursul vieții individului (6).

În caz de scădere a imunității (malnutriție, corticoterapie, terapie biologică cu molecule anti-TNF-alfa, infecție cu HIV), *M. tuberculosis* poate trece în formă activă și să declanșeze tuberculoza-boală cu necroză și cazeificare (6). Evoluția infecției/bolii depinde de interacțiunile bacterie-gază și procesele epigenetice (6). Tuberculoza-boală nu generează o imunitate durabilă care să protejeze individul împotriva unui al doilea episod de tuberculoză (5). Dimpotrivă, un prim episod de tuberculoză-boală este un factor de risc pentru un al doilea episod de tuberculoză (5).

FACTORI DE RISC PENTRU INFECȚIE ȘI PENTRU BOALĂ

Cei mai importanți factori determinanți ai **infecției** sunt infecțiozitatea sursei și cât de apropiat și de prelungit a fost contactul cu sursa infecțioasă (2,5). Factorii de risc pentru dezvoltarea **tuberculozei-boală**, odată ce individul a fost infectat, sunt: 1) intensitatea expunerii; 2) unele categorii de vârstă; 3) infecția recentă; 4) infecția tratată incorect; 5) imunodeficiența; 6) utilizarea de droguri injectabile (2,5). Persoanele cu expunere intensă prezintă nu numai un risc crescut de infecție, dar și de boală.

Vârsta este un factor important cu privire la riscul de a dezvolta tuberculoză-boală (5). Există trei perioade din viață cu risc crescut de a dezvolta tuberculoză-boală: perioada de sugar, între 15 și 25 de ani și vârsta înaintată (5). Sugarii au un risc de 5-10 ori mai mare comparativ cu adulții de a dezvolta tuberculoză-boală secundar infecției cu *M. tuberculosis*, probabil din cauza imaturității imunologice (4). Vârșnicii au un risc crescut de a dezvolta boala, probabil tot datorită unei imunodeficiențe relative întâlnite la această vârstă (4). Copiii de 5-10 ani au cel mai mic risc de a dezvolta tuberculoză-boală secundar infecției tuberculoase, probabil datorită unui răspuns imunologic particular la această vârstă (4).

Riscul maximum de a dezvolta tuberculoză-boală este mai mare în primul an după infecție (5). Din cei aproximativ 10% adolescenți nevaccinați care prezintă tuberculoză-boală, peste 50% dezvoltă manifestările în primul an de la infecție, și aproape 80% în primii doi ani de la infecție; ulterior riscul de a dezvolta boala scade dramatic (5).

Imunodeficiența (malnutriție, diabet zaharat, insuficiența renală, infecția cu HIV, corticoterapie, terapie biologică cu molecule anti-TNF-alfa) constituie un factor de risc major pentru progresiunea infecției tuberculoase către tuberculoză-boală (1,5,6).

RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC LA INFECȚIA NATURALĂ

Mecanismele imune declanșate de infecția cu *M. tuberculosis* sunt incomplet cunoscute (4). Nu s-au identificat nici corelațiile între răspunsul imun și protecția împotriva infecției sau bolii tuberculoase și nu se cunosc nici antigenele *M. tuberculosis* care ar declanșa elementele esențiale sau/si suficiente ale protecției imunologice (1,4). Totuși, așa cum s-a demonstrat în era preantibiotică, infecția latentă (asimptomatică) oferă o protecție înaltă față de tuberculoza-boală cauzată de reinfecție (1).

Răspunsul imun celular

Bacilii inhalați sunt fagocitați de macrofagele alveolare, care în mod normal ar trebui să distrugă agentul infecțios fagocitat (1). Macrofagele au un rol crucial în imunitatea innăscută împotriva tuberculozei (6). Ulterior se dezvoltă răspunsul imun dobândit, care este în esență de tip celular (deci bazat pe limfocitele T), dar *M. tuberculosis* induce și alte tipuri de răspunsuri imunologice (1,5). Răspunsul imun celular este întârziat; intradermoreacția la tuberculină se pozitivează (marchează dezvoltarea imunității celulare) în general după 6 săptămâni (3-9 săptămâni) de la infecție (4,5).

Cele mai importante populații de limfocite T efectoare implicate în protecția față de *M. tuberculosis* sunt limfocitele *helper* (limfocite CD4+) de tip Th1 și Th17 (6). Limfocitele Th1 specifice pentru *M. tuberculosis* sunt activate în țesutul limfatic de celulele dendritice prin intermediul IL-12, se expansionează clonal și ulterior migrează la locul infecției (5). Interferonul-gama produs de limfocitele Th activează macrofagele (5). Macrofagele activate secretă mai multe citokine (TNF-alfa) care, împreună cu citokinele eliberate de limfocitele Th, determină răspunsul imunologic (5).

Și alte celule imune participă la răspunsul inițial al gazdei: neutrofile, celule dendritice, limfocite T $\lambda\delta$ și limfocite NK (5). Cele mai importante citokine implicate în răspunsul imun sunt interleukina-1, interferonul-gama și factorul de necroză tumorală (TNF) (4,5). Studiile pe animale arată că și limfocitele CD8+ (limfocite citotoxice) sunt generate în timpul infecției tuberculoase și pot contribui la protecția împotriva tuberculozei, prin producția de citokine sau prin citotoxicitate, distrugând macrofagele infectate (4,5). În schimb, *M. tuberculosis* se bazează pe răspunsul imun celular pentru a produce leziuni tisulare (caverne pulmonare), mecanism prin care bacteria își asigură și transmisia (5). De fapt, nu se cunoaște în ce măsură leziunile pulmonare sunt produse de agentul patogen sau de răspunsul imun-inflamator al gazdei (1). Tuberculoza-boală apare când răspunsul imun este slab sau excesiv, conducând la inflamație exagerată (1).

Răspunsul imun umoral

Răspunsul imun umoral secundar infecției cu *M. tuberculosis* a fost mai puțin studiat, dar date recente arată că un răspuns prin anticorpi împotriva unor antigene tuberculoase s-a asociat cu evoluția favorabilă a infecției, în timp ce un răspuns umoral diminuat a fost urmat de creșterea prevalenței infecției tuberculoase diseminate la copii (7). Anticorpii specifici antituberculoși ar avea mai multe efecte: 1) creșterea fagocitozei bacilului; 2) stimularea formării de fago-lizozomi; 3) neutralizarea bacilului; 4) activarea inflamazomului; 5) creșterea activității celulelor NK; 6) promovarea răspunsului imun bazat pe limfocitele T (7).

Cum scapă *M. Tuberculosis* de răspunsul imun?

Există mai multe mecanisme prin care *M. tuberculosis* „scapă” de sistemul imun al individului: 1) modificarea fago-lizozomului la nivelul macrofagelor cu supraviețuirea bacilului; 2) inhibiția căilor imunologice activate de interferonul-gama la nivel macrofagic; 3) inhibiția apoptozei urmată de supraviețuirea bacilului la nivel intracelular; 4) atragerea de celule la nivelul granulomului, astfel crescând numărul de celule disponibile pentru infecție, celule în care bacilul

este capabil să supraviețuiască; 5) întârzierea răspunsului imun celular bazat pe limfocitele T (intradermoreacția la tuberculină se pozitivează după 6 săptămâni de la infecție); 6) limfocitele T nu recunosc (și nu eradică) bacilul din macrofagele infectate (4).

EPIDEMIOLOGIE

Între 20 și 45% din populația globului este infectată cu *M. tuberculosis*, dar doar 10% va dezvolta boala (1,4). Incidența tuberculozei (cazuri noi și recidive) în România a fost de 62,6 cazuri/100.000 de locuitori, în scădere față de anul 2002 când s-a înregistrat un maximum de 121,9 cazuri/100.000 de locuitori (8). Mai puțin de 10% din cazurile de boală se manifestă în copilărie, adolescenții și adulții cu vârsta sub 54 de ani reprezentând majoritatea cazurilor (1,4). Tuberculoza adultului se datorează în general reactivării unei infecții dobândite cu mult timp anterior, în timp ce incidența bolii în copilărie este un indicator al transmisiei în comunitate (5).

Deși multe animale sunt susceptibile la infecția cu *M. tuberculosis*, omul este singurul rezervor cunoscut (5). Spre deosebire de adulți și adolescenți, copiii cu tuberculoză-boală rareori transmit infecția (2). Doar pacienții cu leziuni pulmonare distructive, cavitare, pot transmite infecția (1,4).

Transmisia *M. tuberculosis* se face în mod uzual prin inhalarea de picături de secreții respiratorii încărcate cu micobacterii (aerosoli), cu diametru mai mic de 5-10 μm, eliminate de pacienții cu tuberculoză, în timpul tusei, strănutului, vorbitului sau râsului (1-3). Picăturile cu diametru mai mic de 5-10 μm rămân timp de mai multe ore suspendate în aerul atmosferic și pot ajunge în căile respiratorii terminale și alveole (2,5). Picăturile de secreții respiratorii cu diametru mai mare nu transmit de obicei infecția (5). Transmisia se face de obicei în interior, deoarece în exterior micobacteria este distrusă de razele ultraviolete (5).

Majoritatea persoanelor (90%) expuse la *M. tuberculosis* dezvoltă infecție, dar doar 10% dintre persoanele infectate și netratate dezvoltă tuberculoză-boală, 50% în primii doi ani de la infecție, restul de 50% mult mai târziu (1,4).

TIPURI DE VACCIN. COMPOZIȚIE

Vaccinurile antituberculoase se adresează în special profilaxiei bolii și pot acționa la 3 niveluri: 1) prevenirea infecției; 2)

conținutul infecției latente; 3) profilaxia recurențelor la pacienții vindecați de tuberculoză (9). Există în dezvoltare și vaccinuri pentru terapia tuberculozei (10). Pe lângă vaccinul BCG, care este singurul aprobat de OMS pentru utilizare clinică, în acest moment există 19 vaccinuri care au intrat în studii clinice de dezvoltare și peste 50 de vaccinuri aflate în faza preclinică, vaccinuri clasificate în mai multe categorii (Tabelul 2). Limitele vaccinurilor celulare vii atenuate sunt date de inhibiția efectului lor profilactic datorită presensibilizării individului la micobacteriile netuberculoase din mediu (11). Vaccinurile subunitare conțin una sau mai multe proteine antigenice administrate cu un adjuvant sau exprimate de un vector viral (11).

Vaccinul Calmette-Guérin

Vaccinul bazat pe bacilul Calmette-Guérin (BCG) este unul dintre cele mai utilizate vaccinuri pe plan mondial, fiind administrat anual la peste 100 de milioane de sugari din peste 150 de țări, peste 4 miliarde de persoane primind vaccinul până în prezent (1,13). Vaccinul BCG a fost dezvoltat în 1908 în Franța, când Calmette și Guérin au izolat o tulpină de *Mycobacterium bovis* de la o vacă cu mastită tuberculoasă și au supus-o la pasaje repetate timp de mai mulți ani până când tulpina nu a mai fost virulentă (1,4). Inițial tulpina a fost administrată pe cale orală sugarilor; administrarea intradermică a fost utilizată mai târziu (1). Vaccinarea BCG a fost inclusă în Programul extins de imunizare al OMS din 1974 (1). Vaccinurile BCG actuale au la bază o tulpină vie atenuată de *M. Bovis* (1,4). Există mai multe subtulpini de BCG obținute prin diferite metode de cultură (4). Există o mare variabilitate în ceea ce privește imunogenicitatea și virulența în experimentele pe animale a acestor subtulpini (Tabelul 2) (1,4). Aceste diferențe între tulpini poate fi cauza variabilității eficacității vaccinului BCG, posibil prin supra-tenuarea subtulpinilor actuale comparativ cu cea inițială de BCG (1). Nu toate subtulpinile BCG au fost testate în studii randomizate controlate (9).

Vaccinul BCG se prezintă în fiole multidoză care expiră imediat după reconstituire, formulă de prezentare ce contribuie din păcate la irosirea unei bune părți din vaccin (1). Concentrația de particule vii din vaccin variază de la aproximativ 50.000 la 3 milioane, per doză, în funcție de subtulpină (4).

Tabel 2. Tipuri de vaccinuri antituberculoase (adaptat după 1,4,6,9,11,12)

| | | | |
|--|---|---|---|
| Vaccinuri cu celule întregi (celulare, corpusculare) | Vaccinuri vii atenuate | BCG* (vaccin viu atenuat bazat pe <i>M. bovis</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tulpina franceză (Pasteur) 1173 P2 ▪ Tulpina daneză (SSI) 1331 ▪ Tulpina Glaxo 1077 ▪ Tulpina Tokyo 172-1 ▪ Tulpina rusă BCG-I ▪ Tulpina Moreau RDJ ▪ Tulpina Montreal (Canada) ▪ Tulpina Tice (Statele Unite) |
| | | Vaccin BCG recombinant | |
| | | Vaccin viu atenuat bazat pe <i>M. tuberculosis</i> | |
| | Vaccinuri inactivate (prin căldură) | | |
| Vaccinuri subunitare | Vaccinuri care conțin lizate bacteriene sau fragmente de perete celular | | |
| | Proteine recombinante adjuvante | | |
| | Vaccinuri cu ADN | | |
| | Vaccinuri cu vector viral recombinant | | |

* singurul vaccin aprobat de OMS pentru utilizare clinică

Imunogenicitatea vaccinului BCG

Vaccinul BCG „înlocuiește” o infecție primară cu *M. tuberculosis*, potențial periculoasă, cu o infecție primară inofensivă cu bacilul Calmette-Guérin (2). În acest fel se activează imunitatea celulară cu șanse minime de boală progresivă, astfel încât o infecție ulterioară cu *M. tuberculosis* va fi de tip „reinfecție” (2). Nu se cunosc markerii calitativi sau cantitativi ai imunității induse de vaccinul BCG care se corelează cu protecția vaccinală (1). Până în prezent evaluarea imunogenicității vaccinului BCG s-a concentrat pe limfocitele T induse de vaccinare, acordându-le un rol esențial pentru protecție (1).

Răspunsul imunitar bazat pe limfocitele CD4+ (limfocite T helper) este esențial pentru protecția față de tuberculoză (1). Orice vaccin antituberculos ar trebui să producă un răspuns bazat pe limfocitele T CD4+ cu producția de citokine de tip Th1, adică interferon-gama, IL-2 și factor de necroză tumorală-alfa (1). Mai multe studii pe **nou-născuți** au arătat că vaccinul BCG produce un răspuns imunitar puternic cu limfocite CD4+ care produc citokine de tip Th1 (răspuns Th1) (4). Limfocitele CD4+ induse de vaccinare BCG a nou-născuților sunt un amestec de limfocite efectoare și limfocite cu memorie, limfocite cu memorie care necesită o nouă stimulare pentru a deveni din nou limfocite efectoare (4).

Vaccinul BCG induce imunitate dacă este administrat la nou-născut, dar magnitudinea și caracterul imunității sunt foarte variabile (1,4). S-a arătat că răspunsul imunitar bazat pe limfocitele T indus de vaccinare BCG a nou-născuților, nu se corelează cu riscul de tuberculoză-boală în primii 2 ani de viață, sugerând că răspunsul de tip Th1 nu este suficient pentru protecție împotriva tuberculozei (1,4). Limfocitele T CD8+, care pot contribui la protecția împotriva tuberculozei, sunt induse de vaccinare BCG a nou-născutului, dar mai rar comparativ cu limfocitele T CD4+ (4). Limfocitele T CD8+ induse de vaccinare pot fi de tip citotoxic (4).

După vaccinare nou-născutului, răspunsul imun atinge un maximum la 6-10 săptămâni de viață, după care se constată o scădere a limfocitelor specifice în sângele periferic (4). Această scădere s-ar putea datora relocării acestor limfocite specifice în organele sistemului imunitar (4). Expunerea la HIV a nou-născutului nu pare să aibă un efect important asupra răspunsului la vaccinare BCG, dacă sugarul nu face infecția HIV, adică rămâne la stadiul de „expunere” (4). În schimb, în cazul sugarilor infectați cu HIV care nu sunt sub terapie antiretrovirală, magnitudinea răspunsului la vaccinare BCG este mult redusă, iar la vârsta de 1 an nu se mai detectează răspuns imunitar specific (4).

Mai multe studii au căutat să afle răspunsul la întrebarea dacă amânarea vaccinării BCG **după perioada de nou-născut** ar produce un răspuns imunitar mai puternic (4). Rezultatele au fost discordante: unele studii au demonstrat un răspuns imunitar mai intens, altele nu au sesizat diferențe (4). Vaccinare BCG la vârsta de adult produce un răspuns imunologic similar, în ceea ce privește caracterul, cu al nou-născutului, doar că vârful răspunsului poate fi atins mai devreme (4).

În trecut, intradermoreacția la tuberculină era utilizată pentru evaluarea răspunsului la vaccinare BCG, iar persoanele fără răspuns erau revaccinate BCG (4). Din păcate, nici prezența și nici mărimea reacției la tuberculină în cazul persoanelor vaccinate nu se corelează cu protecția oferită de vaccinul BCG (4,5).

Efectul BCG asupra IDR la PPD

Intradermoreacția la tuberculină la copiii care au fost vaccinați BCG variază între 0 și 19 mm (4). Totuși, rareori reacțiile postvaccinale depășesc 10-15 mm (4). Dimensiunea intradermoreacției la tuberculină depinde de mai mulți factori: 1) tulpina vaccinală; 2) doza de vaccin administrată; 3) vârsta la care s-a administrat vaccinul; 4) vârsta persoanei testate; 5) statusul nutrițional al pacientului; 6) durata scursă de la vaccinare BCG; 7) frecvența testării cutanate la tuberculină (4,5). De exemplu, adulții tineri (vârsta medie de 23 de ani) prezintă reacții pozitive la tuberculină, în proporție de aproximativ 10% dacă au fost vaccinați la vârsta de sugar, 18% dacă au fost vaccinați între 1 și 5 ani și 25% dacă au fost vaccinați la vârsta de copil mare (4,5). S-a sugerat că testarea repetată la tuberculină ar crește rata de pozitivare a reacției (prin sensibilizare), dar rezultatele studiilor au fost discordante (4,5). Reactivitatea la tuberculină diminuează rapid în primii ani de la vaccinare (4). Jumătate dintre sugarii vaccinați la vârsta de nou-născut au reacție negativă la tuberculină la vârsta de 6 luni, și aproape toți au reacție negativă la 1 an (4). Vaccinare BCG nu modifică ghidul de interpretare la intradermoreacția la tuberculină, în special dacă au trecut mai mult de 10 ani de la vaccinare (5). După 10-25 de ani de la vaccinare, prevalența reacției pozitive la tuberculină a fost de 7,9%, prevalență comparabilă cu a persoanelor care nu au fost vaccinate BCG (5). La o persoană vaccinată BCG, probabilitatea ca o reacție pozitivă la tuberculină să fie datorată infecției cu *M. tuberculosis* (și nu vaccinării) crește cu: 1) dimensiunea reacției; 2) prezența contactului infecțios; 3) dacă persoana este din categorie cu risc crescut pentru tuberculoză; 4) dacă prevalența tuberculozei este crescută în zona respectivă; 5) dacă intervalul dintre vaccinare și testarea pozitivă este mai mare (4).

Efecte nespecifice ale vaccinării BCG

Vaccinare BCG are efecte benefice dincolo de protecția împotriva tuberculozei (1). De fapt, pe lângă utilizarea împotriva tuberculozei, vaccinul BCG este utilizat de rutină în terapia cancerului vezical la adult, dar efecte benefice s-au constatat și asupra infecțiilor virale, unele boli imunologice (scleroză multiplă, boală inflamatorie intestinală etc.), alte cancere (limfoame etc.) (14). Vaccinul BCG administrat intravezical este utilizat de rutină în **terapia cancerului vezical**, efectul benefic datorându-se acțiunii imunostimulatoare nespecifice (4). La acești pacienți cu cancer vezical, vaccinare BCG ar reduce și incidența bolii Alzheimer (9).

Vaccinul BCG oferă protecție și față de **alte infecții** bacteriene (lepră, ulcerul Buruli, infecții cu specii din complexul *Mycobacterium avium*), dar și față de infecții virale și fungice (9,15). Într-un studiu s-a arătat că vaccinare BCG scade cu 37% incidența infecțiilor de tract respirator inferior la copiii sub 5 ani comparativ cu copiii nevaccinați BCG (15). Vaccinare BCG a vârstnicilor a fost asociată cu o scădere majoră a infecțiilor respiratorii (9). Vaccinare BCG crește activitatea neutrofilelor asupra tulpinilor de *Candida albicans* în cursul infecției cu acest agent patogen (15). În ceea ce privește infecția cu SARS-CoV-2, se pare că vaccinare BCG reduce numărul de infectări, scade riscul de spitalizare, reduce necesarul de ventilație mecanică și diminuează

mortalitatea datorată COVID-19 cu aproximativ 10% (9,15). Aceste efecte benefice s-ar datora similitudinii unei secvențe de 9 aminoacizi de la *M. bovis* și SARS-CoV-2, care ar constitui epitopi recunoscuți de limfocitele T (15).

Deși controversate, aceste efecte sunt plauzibile având în vedere datele care arată că vaccinarea BCG induce modificări epigenetice ale monocitelor, astfel vaccinul ar „antrena” celulele sistemului imun în protecția împotriva altor agenți patogeni, nu numai contra *M. tuberculosis* (1).

În țările cu mortalitatea infantilă ridicată (în Guineea-Bissau), vaccinarea BCG a redus **mortalitatea neonatală** cu 38% (9). Vaccinarea BCG reduce mortalitatea infantilă de orice cauză cu 25-60% la sugar (1). Prezența cicatricii secundare vaccinării BCG se asociază cu reducerea mortalității infantile cu 52% (9). Este important de subliniat că prezența cicatricii ar putea semnifica un răspuns imunitar mai puternic în general, și nu neapărat că efectul este secundar vaccinării BCG (9). Această scădere a mortalității infantile s-ar datora reducerii sepsisului neonatal și infecțiilor respiratorii din primul an de viață (9). Acest efect al vaccinării BCG se observă și după vârsta de 1 an. Vaccinarea BCG este corelată cu rata mai mare de supraviețuire a copiilor, efect și mai puternic dacă și mama a fost vaccinată BCG (9). În Danemarca, vaccinarea BCG a redus mortalitatea prin cauze naturale cu 46% la grupa de vârstă 7-45 de ani (9).

Vaccinarea BCG crește răspunsul imun umoral sau celular la **alte vaccinuri** utilizate la copil: hepatitic B, toxoid tetanic, pertussis și pneumococic (4).

Vaccinarea BCG ar avea efecte benefice și asupra unor **boli neinfecțioase**: cancere, boli inflamatorii cronice, boli autoimune (1,4). Vaccinarea BCG la vârsta de nou-născut ar putea reduce incidența unor cancere ale copilului, ca de exemplu *limfoamele* (4). Pacienții cu *melanom malign* au prezentat o durată mai mare de supraviețuire dacă au fost vaccinați BCG în copilărie (4). Mai multe studii observaționale au relevat un efect protector al vaccinării BCG asupra dezvoltării *astmului*; totuși acest efect protector, dacă într-adevăr există, pare să fie tranzitoriu (4). S-a arătat că vaccinarea BCG modifică evoluția diabetului zaharat și sclerozei multiple (9). Un studiu danez a arătat o incidență mai mică a *bolii inflamatorii intestinale cronice* la copiii vaccinați BCG înainte de vârsta de 4 luni, efect plauzibil dacă se consideră că una dintre ipotezele etiologice ale bolii inflamatorii intestinale este infecția cu micobacterii (4).

Eficacitate, eficiență și cost-eficiență

Există trei parametri pentru evaluarea eficacității unui vaccin antituberculos: (1) prevenția infecției tuberculoase; (2) prevenția tuberculozei-boală; (3) prevenția tuberculozei recurente (12).

PROFILAXIA INFECȚIEI TUBERCULOASE

Eficacitatea vaccinării BCG în profilaxia **infecției tuberculoase** (tuberculozei latente) este de 59% la copil, 45% la adolescent și 30% la adult. Așa cum se observă, eficacitatea diminuează cu trecerea timpului, dar persistă chiar la 20 de ani de la vaccinare (9). Alți autori raportează o eficacitate de aproximativ 20% în profilaxia infecției tuberculoase (1,4). Profilaxia infecției tuberculoase are un impact semnificativ asupra epidemiei de tuberculoză (1).

Profilaxia tuberculozei-boală

Eficacitatea vaccinării BCG în profilaxia **tuberculozei-boală** este de aproximativ 60-80%, dar cu mari variații (5). Protecția oferită de vaccinul BCG împotriva **tuberculozei miliare și meningitei tuberculoase** variază între 50% și 80%, chiar de 90% la vârsta de sugar (1,3,4,9). Eficacitatea în prevenția **tuberculozei pulmonare** variază în limite foarte largi, de la 0% la 80%, dar în general protecția se situează la valori de 50% (1,2,4,9). Protecția împotriva tuberculozei pulmonare este mai importantă dacă vaccinarea BCG se face: 1) la vârstă cât mai mică; 2) la persoane cu intradermoreacție la tuberculină negativă; 3) la indivizi care trăiesc mai departe de ecuator (1,4). Expunerea mai redusă la micobacterii netuberculoase explică, cel puțin parțial, ultimele două observații (1). Expunerea la micobacterii netuberculoase ar putea bloca inducerea imunității de către vaccinul BCG sau ar putea masca protecția indusă de vaccinul BCG prin faptul că expunerea însăși la micobacterii netuberculoase ar putea induce un grad de protecție antituberculoasă (1).

Cel mai mare beneficiu al vaccinării BCG este prevenția **tuberculozei pediatrice**, în special a tuberculozei extrapulmonare la sugar și copilul mic (9). La această grupă de vârstă, impactul favorabil al vaccinării este amplificat de riscul crescut de progresiune a infecției tuberculoase spre forme severe de tuberculoză (9). Efectul protectiv împotriva tuturor formelor de tuberculoză se estimează a fi între 52 și 74%, chiar de 83% când se iau în calcul doar cazurile de tuberculoză confirmate în laborator (9). Dacă se includ în evaluare doar copii fără infecție precedentă cu *M. tuberculosis* (intradermoreacție la tuberculină negativă), eficacitatea crește la valori de 92% (9). Cel mai puternic efect protector se înregistrează la sugari, unde eficacitatea are valori de 90% în profilaxia tuberculozei miliare și meningitei tuberculoase (9).

Vaccinarea BCG nu produce un răspuns imun protector adecvat împotriva reactivării infecției tuberculoase latente (6).

Variabilitatea eficacității

După cum s-a văzut mai sus, eficacitatea vaccinării BCG prezintă o mare variabilitate, cu valori cuprinse între 0% și 80% (4). Există mai mulți factori care ar explica această variabilitate: 1) vârsta; 2) timpul scurs de la vaccinare; 3) sexul; 4) riscul de tuberculoză în populația respectivă; 5) latitudinea geografică și, nu în ultimul rând; 6) metodologia studiului (9). Efectul protector al vaccinării BCG este invers asociat cu vârsta pacientului în momentul vaccinării, vaccinarea neonatală având o eficacitate mai mare comparativ cu vaccinarea copilului mare sau adultului (9). Eficacitatea vaccinală este mai mare la indivizii fără infecție anterioară cu *M. tuberculosis* (intradermoreacție la tuberculină negativă) (9). Există o corelație liniară directă între eficacitatea vaccinală și distanța față de ecuator, adică cu cât locația studiului este mai îndepărtată față de ecuator, cu atât eficacitatea vaccinală este mai mare fără să se cunoască mecanismul acestei constatări (9).

Există mai multe explicații pentru această variabilitate a eficacității vaccinale: 1) interacțiunea imunologică cu micobacteriile netuberculoase (care pot să scadă sau să crească eficacitatea vaccinală); 2) diferențele regionale între tulpinile de *M. tuberculosis*; 3) variabilitatea potenței diferitelor vaccinuri (datorată în special diferențelor între tulpini vaccinale, unele fiind supraatenuate); 4) factori genetici care modulează

răspunsul la vaccinul BCG; 5) microbiota gazdei; 6) alți factori de mediu (2-4). Preexpunerea la micobacterii netuberculoase, frecventă în regiunile tropicale, compromite protecția oferită de vaccinarea BCG (11). Astfel se explică și eficacitatea crescută a vaccinării BCG în perioada neonatală, nou-născutul nefiind încă expus la micobacterii (11). Expunerea la alte micobacterii (în special *M. avium*, *M. marinum*, *M. intracellulare*) diminuează răspunsul imun generat de vaccinarea BCG (6). Vaccinarea BCG este mai eficace la persoanele cu intradermoreacție la tuberculină negativă (12). Unii paraziți, în special infestațiile cu helminți, reduc eficacitatea vaccinării BCG, prin inducerea unui răspuns imunologic de tip Th2, suprimându-l pe cel de tip Th1 (6).

Durata imunității/protecției vaccinale

Eficacitatea vaccinului BCG scade cu timpul, afirmație sugerată și de lipsa efectului vaccinării nou-născutului asupra incidenței tuberculozei la adult (3,16). În Anglia, la 15-20 de ani de la imunizare, eficacitatea vaccinului BCG administrat la vârsta de 12-13 ani a fost de 57%; după această perioadă valorile de eficacitate nu au mai fost semnificative (17). Există dovezi de calitate înaltă (sinteză sistematică pe 132 de studii) care arată o protecție semnificativă indusă de vaccinarea BCG la 10 ani de la vaccinare (16). Doar patru studii au evaluat eficacitatea vaccinului BCG la mai mult de 15 ani de la vaccinare (16).

Această lipsă de date nu trebuie însă interpretată ca o lipsă de eficacitate a vaccinului BCG la mai mult de 15 ani de la vaccinare (16). O analiză retrospectivă recentă efectuată în Norvegia arată o protecție împotriva tuberculozei pulmonare de 58% la 10-19 ani de la vaccinare; după 20 de ani de la vaccinare eficacitatea nu a fost semnificativă statistic (18). Într-un studiu efectuat în Arabia Saudită privind eficacitatea vaccinului BCG administrat la nou-născut a relevat următoarele: 82% eficacitate la grupa de vârstă sub 15 ani, 67% protecție la cei între 15 și 24 de ani și 20% eficacitate la persoanele între 25 și 34 de ani (19). În schimb, într-un studiu efectuat pe amerindieni vaccinați la vârsta de sugar, protecția pentru tuberculoza pulmonară a fost de 82% după 20 de ani și de 52% după 60 de ani de la vaccinare (20).

Explicația diminuării eficacității vaccinale ar consta în diminuarea numărului de celule cu memorie induse de vaccinare și de expunerea naturală la micobacterii, expunere care ar induce o anumită protecție împotriva bolii și ar masca astfel eficacitatea vaccinului (16). Limitele vaccinării BCG sunt date de protecția limitată împotriva infecției tuberculoase și durata limitată a protecției oferite de vaccin (deși această durată a fost subestimată în trecut) (2).

SIGURANȚĂ ȘI REACȚII ADVERSE

Vaccinul BCG este unul dintre cele mai sigure vaccinuri în uz după zeci de ani de utilizare, fiind administrat la peste 4 miliarde de persoane pe întreg globul; în fiecare an sunt vaccinați BCG 100 de milioane de sugari (1,2,4).

Reacțiile adverse locale și regionale

Fiind un vaccin viu, administrarea intradermică a BCG produce frecvent (până la 95% dintre cazuri) reacții locale de tip eritem, indurație, papulă, durere/sensibilitate, ulcerare; acestea sunt limitate ca durată și severitate (1,4,9,13). Reacția locală uzuală constă în apariția după două sau mai

multe săptămâni, a unei **papule** la locul vaccinării care atinge diametrul maxim (10-20 mm) în a șasea săptămână de la vaccinare (2). Cam în acest moment se desprinde crusta care s-a format pe papulă, astfel apare o mică **ulcerație** prin care se poate elimina puroi (2,9). Majoritatea ulcerelor se vindecă în săptămâna a zecea, maximum în cinci luni de la vaccinare (2,9). La locul vaccinării rămâne o mică **cicatrice** permanentă la peste 80% dintre vaccinații BCG, mai rar dacă se administrează la sugarul mic (1,2,4).

Adenopatia regională (axilară) ipsilaterală este obișnuită, nedureroasă, de obicei sub 1,5 cm în diametru și uneori se calcifică (1,2,4). Rareori (mai frecvent la sugar față de copilul mare) se formează abces care supurează (2). Riscul de limfadenită regională (axilară) supurativă după administrarea intradermică a BCG la sugar este sub 5/1.000 de cazuri în majoritatea țărilor (limite între 0,0006 și 36/1.000) (9). Riscul de limfadenită supurată este mai mare la nou-născut comparativ cu sugarii mai mari și copii (4). Reacțiile adverse de tip abces, ulcerație, limfadenită regională supurată sunt de obicei limitate și rareori necesită intervenție medicamentoasă sau chirurgicală (4,9,13).

Reacțiile adverse locale se corelează frecvent cu tehnica greșită de administrare a vaccinului, de exemplu administrarea (accidentală) subdermică (4,13). Prezența reacțiilor adverse locale nu sugerează imunodeficiență și nici nu se corelează cu rata de protecție oferită de vaccin (3). Terapia adenitei locale secundară vaccinării BCG este controversată; există mai multe opțiuni: 1) monitorizare; 2) drenaj chirurgical; 3) administrarea de antituberculoase; 4) combinarea drenajului chirurgical cu antituberculoase (4). Adenita nesupurată se ameliorează de obicei spontan, dar vindecarea poate dura mai multe luni (4). Mai multe studii au arătat că unii copii cu adenită răspund la terapia cu izoniazidă administrată timp de câteva săptămâni sau luni, deși o meta-analiză a arătat că terapia cu izoniazidă nu reduce riscul de supurație (4).

Reacții adverse generale

Reacțiile adverse generale (sistemice) sau la distanță de locul administrării sunt foarte rare și constau în febră, inapetență, iritabilitate, convulsii, boală BCG diseminată, osteită, uveită, manifestări cutanate sau intestinale (3,13).

Riscul de **osteită/osteomielită** după vaccinarea BCG este de 50/1.000.000 de doze administrate la nou-născut (2), cu limite între 0,01 și 300/1.000.000 de doze administrate (4). Osteita/osteomielita era legată de anumite tulpini vaccinale care nu mai sunt utilizate pe scară largă în prezent (3). Dacă vaccinarea s-a făcut la vârsta de nou-născut, osteomielita apare între vârsta de 5 și 33 de luni, clinic manifestându-se ca o tumefacție dureroasă localizată aproape de o articulație, cu distrucție osoasă bine localizată (2). Boala răspunde la tratament conservator antituberculos (2).

Boala BCG diseminată (afectarea organelor la distanță de sediul vaccinării) este extrem de rară la pacienții imunocompetenți (1,4). În era pre-HIV riscul de boală BCG diseminată, fatală de multe ori, varia între 0,06 și 1,56/1.000.000 de copii vaccinați (4,9). În schimb, riscul de boală BCG diseminată la copiii cu HIV este de aproximativ 1% (4,9). Această reacție adversă apare aproape invariabil la pacienții cu imunodeficiențe dobândite (infecție cu HIV,

malnutriție, cancer) sau congenitale (imunodeficiență combinată severă, sindrom DiGeorge complet, boală granulomatoasă cronică, deficit de adeziune a leucocitelor tip 1, susceptibilitate mendeliană la infecții cu micobacterii, defecte ale axei IL12-interferon gama) (1,3,4,9).

În prezent, infecția cu HIV reprezintă cea mai frecventă cauză favorizantă de boală BCG diseminată la nou-născut (9). Boala poate fi fatală la ambele categorii de pacienți, cu sau fără imunodeficiență (1). S-au raportat aproximativ 60 de decese (din peste 4 miliarde doze administrate) prin boală BCG diseminată, aproape toate la pacienții cu imunodeficiență (2). De fapt, vaccinarea BCG este cea mai frecventă cauză de deces la copiii cu imunodeficiențe congenitale, cu o letalitate de peste 50% (9). Cu toate acestea, ghidurile OMS, analizând raportul risc/beneficiu recomandă ca în zonele cu prevalență mare a tuberculozei și infecției cu HIV, nou-născuții să primească o doză de vaccin BCG la naștere (9). Boala BCG diseminată se manifestă ca afectare ganglionară, dar pot fi afectate multiple organe (inclusiv osul) (1). Terapia bolii BCG diseminate se face cu antituberculoase administrate pe cale sistemică; pirazinamida nu se include în regimurile terapeutice, deoarece toate tulpinile BCG sunt rezistente (4).

Nu s-a descris revenirea la virulență a tulpinii atenuate de *M. tuberculosis* (2).

Factori de care depind reacțiile adverse

Reacțiile adverse depind de metoda/calea de administrare, tehnica de injectare, tulpină, doză, sex, vârstă și statusul imun al persoanei vaccinate (1,4,13). Tulpinile Pasteur 1173 P2 și Daneză 1331 induc mai frecvent reacții adverse comparativ cu tulpinile Glaxo 10777, Tokyo 172-1 sau Moreau RDJ (4). Limfadenita regională este mai frecventă la tulpina Pasteur și mai rară după vaccinarea cu tulpinile Tokyo și Moreau (4). Numărul de particule vii în vaccinurile BCG variază de la 50.000 la 3 milioane pe doză; vaccinurile cu număr mai mic de particule sunt în general mai puțin reactogene (4). Femeile și persoanele mai în vârstă sunt predispușe la reacții adverse locale (inclusiv abcese), în timp ce vaccinarea sub vârsta de 6 luni este mai bine tolerată (4). Persoanele cu infecție latentă cu *M. tuberculosis* par să prezinte mai repede reacțiile adverse locale (eritem și indurație la o săptămână, ulcerare la două săptămâni), dar fără ca acestea să fie mai severe (1,4). Frecvența reacțiilor adverse locale la copiii infectați cu HIV este aceeași cu a celor imunocompetenți (3).

INDICAȚIILE VACCINĂRII BCG

Analizând recomandările vaccinale din 180 de țări se observă că majoritatea (mai precis 154) practică vaccinarea BCG universală, administrând o doză de vaccin intradermic la nou-născut, adesea în prima zi de viață; aceasta este și recomandarea OMS (1,10). Nu există dovezi care să susțină necesitatea revaccinării, deși ar putea exista zone geografice (Brazilia) unde această practică să prezinte unele efecte benefice (1). În trecut, pozitivarea intradermoreacției la tuberculină era utilizată pentru evaluarea răspunsului la vaccinarea BCG și se recomanda revaccinarea în cazul reacției negative (1).

Deoarece în prezent există multiple dovezi că pozitivitatea intradermoreacției la tuberculină nu se corelează

cu inducerea protecției de către vaccin, această practică trebuie abandonată (1). Totuși, dacă vaccinarea se face după perioada neonatală (recuperare vaccinală), vaccinul BCG ar trebui administrat doar la persoane cu intradermoreacție la tuberculină negativă (5), preferabil înainte de vârsta de 15 ani (21).

Există mai multe metode de administrare a vaccinului BCG: intradermic (cea mai utilizată), injecții multiple sau scarificare (4).

CONTRAINDICAȚIILE VACCINĂRII BCG

Contraindicații absolute

Vaccinul BCG este contraindicat în caz de **imunodeficiență**, mai precis infecție dovedită sau suspectată cu HIV (contraindicație valabilă doar în unele țări; inclusiv sugari), imunodeficiențe congenitale (vezi mai sus), leucemie, limfom, cancer generalizat, terapie imunosupresivă (corticoizi sistemici, agenți alchilanți, antimetaboliți, radioterapie) (1-5). Vaccinarea sugarilor expuși la HIV depinde de sistemul public de sănătate (4). Dacă sistemul de sănătate nu permite excluderea/confirmarea infecției cu HIV, se recomandă ca sugarul să primească vaccinul BCG la naștere în zonele cu incidență mare a tuberculozei (1,2,4). În schimb, dacă sistemul medical permite excluderea/confirmarea infecției cu HIV, vaccinarea BCG se amână până la clarificarea situației sugarului (1,4).

Contraindicații relative (precauții de administrare)

Sunt necesare precauții de administrare a vaccinului la persoanele cu risc crescut de infecție cu HIV, deși riscul de boală BCG diseminată la nou-născuții din mame HIV- pozitive este mic (4,5).

PREZENȚARE. PĂSTRARE. ADMINISTRARE. SCHEMĂ DE VACCINARE

Toate vaccinurile BCG liofilizate sunt sensibile la lumina ultravioletă și fluorescentă și la căldură, de aceea nu trebuie expuse direct în lumina soarelui (4). De aceea vaccinurile BCG se livrează în fiole multidoză în sticlă maro (4). După reconstituirea din fiola multidoză, vaccinul trebuie utilizat cât mai repede posibil, iar restul trebuie păstrat la 2-8°C și utilizat până la timpul de expirare, de obicei câteva ore (4). Din acest motiv, o cantitate substanțială de vaccin este irosită în timpul vaccinarilor de rutină, contribuind la lipsa periodică de vaccin (4).

De obicei vaccinul BCG se administrează **intradermic** cu seringă și ac (4). Singura cale alternativă utilizată în prezent este administrarea percutană prin dispozitiv multipuncție (4). Studiile arată că cele două căi de administrare (intradermică sau multipuncție) prezintă eficacitate în profilaxia tuberculozei pulmonare și siguranță echivalente (4). Injecția intradermică la nou-născut poate fi dificil de efectuat din punct de vedere tehnic (4). Administrarea subcutanată induce sensibilizare la tuberculină, dar poate cauza abcese și cicatrici inestetice (4). Alte tehnici de administrare (scarificarea, injecția de tip jet, administrarea cu ace bifurcate) au dus la rezultate variabile (4).

Deși multe zone ale corpului pot fi folosite pentru vaccinare, cel mai frecvent loc este regiunea **deltoidă** a brațului, de obicei în partea dreaptă (4).

Doza

Doza recomandată de vaccin BCG depinde de tulpina vaccinală și vârsta pacientului (4). Numărul de unități formatoare de colonii (UFC) diferă în funcție de tulpina vaccinală (4). Doza uzuală este de 1.000.000 UFC (2). Deoarece s-a observat în studiile pe animale că dozele mai mari induc o protecție mai bună, se recomandă doza cea mai mare posibilă (2). La nou-născuții care prezintă o prevalență mai mare a reacțiilor adverse locale, se utilizează de obicei jumătate din doza recomandată la sugarul mai mare și copil (2).

Schema de administrare

Există mai multe scheme de administrare a vaccinului BCG (4). OMS recomandă ca vaccinul BCG să se administreze la scurt timp **după naștere** în doză unică, deoarece eficacitatea vaccinală este mai mare dacă vaccinul se administrează la vârstă mică (4,22). Vaccinul BCG poate fi administrat nou-născuților cu greutate mică la naștere și prematurilor de 34-35 de săptămâni (chiar 31 de săptămâni), aceștia dezvoltând răspuns imunitar similar cu a celor cu greutate normală la naștere sau născuți la termen (4).

Amânarea vaccinării BCG după perioada neonatală are rezultate variabile în ceea ce privește eficacitatea (4). Vaccinarea la vârsta de școlar este mai eficace dacă intradermoreacția la tuberculină a fost negativă sau slabă înainte de vaccinare, ceea ce arată importanța vaccinării înainte de sensibilizarea la micobacterii netuberculoase sau la *M. tuberculosis* (4). Contrar recomandărilor OMS, multe țări continuă să administreze o doză de vaccin la vârsta de sugar, urmată de una sau mai multe doze în timpul copilăriei (revaccinare) (4). Nu există dovezi care să susțină necesitatea revaccinării BCG la copilul mare sau adult (4).

În unele țări, se revaccinează doar cei la care intradermoreacția la tuberculină este negativă (după prima doză de vaccin), cei care nu prezintă cicatrice vaccinală sau cei care au un grad mare de expunere la infecția tuberculoasă (4). Nici această practică nu este susținută de dovezi, deoarece riscul de tuberculoză nu se corelează cu pozitivitatea reacției la tuberculină după vaccinare și nici cu prezența sau absența cicatricei postvaccinale (4). În România nu se recomandă revaccinarea BCG (4).

Programul de vaccinare

Există țări ca Statele Unite, Canada, Italia, Belgia și Olanda, care nu au avut niciodată un program universal de vaccinare antituberculoasă, recomandând vaccinarea doar la cazuri selecționate (4). Alte țări cum sunt Ecuadorul, Australia, Noua Zeelandă, țările din vestul Europei (cu excepția Belgiei și Olandei), au avut în trecut program universal de vaccinare BCG, în prezent recomandând vaccinarea doar la populații selecționate (4). Țările europene care practică și în prezent un program universal de vaccinare BCG sunt Bulgaria, Croația, Estonia, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania, Polonia și România (4). OMS recomandă vaccinarea BCG universală în țările cu o incidență crescută a tuberculozei; 154 din 180 de țări fac acest lucru în prezent (10). În țările cu incidență scăzută a tuberculozei, în special unele țări europene, Statele Unite, Canada și Australia, se recomandă vaccinarea nou-născuților și sugarilor cu risc crescut de tuberculoză (10).

Noile vaccinuri antituberculoase

În ciuda reducerii incidenței bolii și mortalității secundare tuberculozei, scăderea globală a incidenței tuberculozei este foarte lentă (4). Din acest motiv, pe lângă noi metode de diagnostic și tratament, este nevoie de un nou vaccin antituberculos (1). Dintre cele trei categorii de măsuri (diagnostic, terapie, profilaxie), noul vaccin ar avea cel mai important impact asupra epidemiei de tuberculoză (1). În plus, eficacitatea vaccinului nu depinde de rezistența *M. tuberculosis* la antituberculoase (1). Simulările arată că epidemia globală de tuberculoză poate fi diminuată semnificativ prin întreruperea transmisiei *M. tuberculosis* (4). Acest lucru poate fi atins prin prevenirea infecției sau prin prevenirea bolii tuberculoase (4).

Vaccinul ideal ar trebui să prezinte ambele efecte, în aceeași direcție îndreptându-se dezvoltarea de vaccinuri antituberculoase, dar nu se cunoaște dacă acest lucru va fi posibil (4). Principalele populații țintă ar trebui să fie adolescenții și adulții tineri, și nu sugarii, deoarece ei constituie principala masă de bolnavi de tuberculoză care și transmit boala; în general, sugarii și copiii cu tuberculoză-boală nu sunt contagioși (4). Simulările arată că un astfel de vaccin ar avea un impact mult mai mare asupra epidemiei de tuberculoză, chiar cu o eficacitate mică și o durată scurtă de protecție (4). Sugarii, persoanele infectate cu HIV, indivizii cu comorbidități (diabet zaharat etc.), vârstnicii, sunt categorii secundare pentru testarea noilor vaccinuri (4). Există mai multe vaccinuri în dezvoltare clinică, bazate pe micobacterii netuberculoase sau chiar pe *M. tuberculosis* (1). Vaccinurile aflate în dezvoltare conțin în mod clasic proteine imunodominante (1). Din păcate, nu se cunoaște ce proteină (antigen) micobacteriană ar trebui să „țintească” sistemul nostru imunitar pentru furnizarea protecției antituberculoase (1). Nu se cunoaște nici răspunsul imunitar esențial și suficient pentru protecția împotriva tuberculozei (1). Aceste lacune în cunoștințele noastre compromit dezvoltarea noului vaccin antituberculos (1).

În acest moment există 19 vaccinuri care au intrat în studii clinice de dezvoltare și peste 50 de vaccinuri aflate în faza preclinică, vaccinuri clasificate în cinci categorii:

1. *vaccinuri întregi (corpusculare) vii atenuate* (vaccin BCG recombinant, vaccin viu atenuat bazat pe *M. tuberculosis*);
2. *vaccinuri întregi (corpusculare) inactivate*: lizate bacteriene/extrase de perete bacterian;
3. *vaccinuri subunitare* (proteine recombinante adjuvante);
4. *vaccinuri cu ADN*;
5. *vaccinuri cu vector viral* (1,23).

Nu este scopul prezentului capitol de a descrie aceste vaccinuri încă neintrate în uz clinic. ■

Bibliografie

1. Hanekom WA. Tuberculosis vaccines. In: Bloom BR, Lambert P-H, eds. The Vaccine Book. 2 ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2016:363-83
2. Cruz AT, Starke JR. Tuberculosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:957-88
3. Hatzenbuehler Cameron L, Starke JR. Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis). In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2020:1565-82
4. Hanekom WA, Hawn TR, Ginsberg AM. Tuberculosis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. Plotkin's Vaccines. 7 ed: Elsevier; 2018:1095-113
5. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: E. BJ, R. D, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2985-3021

6. Soleimanpour S, Yaghoubi A, Seddighiniad FS, Rezaee SAR. A century of attempts to develop an effective tuberculosis vaccine: why they failed? *International immunopharmacology* 2022;109:108791
7. Tanner R, Villarreal-Ramos B, H. Martin Vordermeier HM, McShane H. The humoral immune response to BCG vaccination. *Front Immunol* 2019;10:1317
8. Analiza epidemiologică a cazurilor de tuberculoză raportate de România în sistemul TESSy pentru anul 2018. 2019. (Accessed 10 iulie, 2022, at <https://http://www.cnsct.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/tuberculoza/1957-tuberculoza-2018-analiza-bazei-de-date-din-tessy/file>.)
9. Lange C, Aaby P, Behr MA, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e2-e12
10. Fritschi N, Curtis N, Ritz N. Bacille Calmette Guérin (BCG) and new TB vaccines: specific, cross-mycobacterial and off-target effects. *Paediatr Respir Rev* 2020;36:57-64
11. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci* 2020;252:117594
12. Schragger LK, Vekemens J, Dräger N, Lewinsohn DM, Olesen OF. The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e28-e37
13. Bannister S, Sudbury E, Villanueva P, Perrett K, Curtis N. The safety of BCG revaccination: a systematic review. *Vaccine* 2021;39:2736-45
14. Singh AK, Netea MG, Bishai WR. BCG turns 100: its nontraditional uses against viruses, cancer, and immunologic diseases. *J Clin Invest* 2021;131:e148291
15. Soto JA, Gálvez NMS, Andrade CA, et al. BCG vaccination induces cross-protective immunity against pathogenic microorganisms. *Trends Immunol* 2022;43:322-35
16. Abubakar I, Pimpin L, Ariti A, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-372
17. Mangtani P, Nguipdop-Djomo P, Keogh R, et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 2018;47:193-201
18. Nguipdop-Djomo P, Haldal E, Rodrigues LC, Abubakar I, Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:219-26
19. al-Kassimi FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1575-8
20. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291:2086-91
21. Anti-Tuberculosis Vaccine BCG 10. 2020. (Accessed July 2, 2022, at <https://biomedlublin.com/en/produkty/szczepionka-przeciwgruzlicza-bcg-10/>)
22. Dockrell HM, Butkeviciute E. Can what have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years help us to design a better tuberculosis vaccine? *Vaccine* 2022;40:1525-33
23. Soleimanpour S, Yaghoubi A, Seddighinia FS, Rezaee SAR. A century of attempts to develop an effective tuberculosis vaccine: Why they failed? *International immunopharmacology* 2022;109:108791

Difteria

Prof. dr. Doina-Anca Pleșca

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

Difteria este o boală acută, potențial fatală, determinată de toxina produsă de *Corynebacterium diphtheriae* (1,3-5). Difteria este o boală rară în Uniunea Europeană (UE/SEE). În medie, aproximativ 52 de cazuri au fost raportate anual la Centrul de Control și Prevenție al Bolilor din Europa (ECDC), în UE/SEE în perioada 2016-2020 (2). Aproximativ 50% dintre cazurile raportate au fost cauzate de *Corynebacterium* (*C.*) *diphtheriae*. Dintre cele 128 de cazuri produse de *C. diphtheriae* raportate în perioada 2016-2020, 60 au fost cu manifestări cutanate, 25 cu manifestări respiratorii, iar unul a avut atât o manifestare cutanată, cât și una respiratorie (2). În această perioadă de cinci ani, 69 de cazuri de infecții cu *C. diphtheriae* au fost clasificate ca fiind importate în unsprezece țări UE/SEE (în medie 14 cazuri de *C. diphtheriae* importate pe an), iar dintre acestea, 46 au fost cu manifestări cutanate.

Numărul de cazuri raportate până acum reprezintă o creștere față de numărul mediu de cazuri importate observate în ultimii ani. Această creștere ar putea fi explicată printr-un volum crescut de migranți din țările în care difteria este endemică, printr-o circulație crescută a agentului patogen în țările de origine sau printr-un risc crescut de transmitere în anumite areale geografice, cum ar fi centrele de primire a migranților. Începând cu 26 septembrie 2022, ECDC nu cunoaște nicio dovadă care să indice focare în populația generală din UE/SEE ca urmare a numărului crescut de cazuri importate (2).

În prezent boala poate fi prevenită prin vaccinare.

AGENTUL ETIOLOGIC

Această bacterie face parte din familia Mycobacteriaceae, genul *Corynebacterium*. *C. diphtheriae* este de patru biotipuri: *gravis*, *mitis*, *belfantis*, *intermedius* (1,3). Forma cea mai severă de boală este asociată cu tipul *gravis*, dar oricare dintre tulpinile existente poate produce toxina (1).

C. diphtheriae este o bacterie neflagelată, Gram-pozitivă, care are forma unor ace cu gămălie. Este o bacterie neîncapsulată și nesporulată, imobilă, care la colorația Neisser apare colorată polarizat. La microscop, bacteria apare sub formă de bastonașe grupate sub forma literei V sau Y. Este o bacterie facultativ anaerobă.

Această bacterie poate să afecteze deopotrivă omul sau/și animalele. Speciile cu tropism uman, cel mai frecvent regăsite, sunt: *C. diphtheriae* cu trei variante: *mitis*, *intermedius* și *gravis*; *C. minutissimum* care determină o afecțiune cutanată (eritem); *C. mycetoides* care poate produce ulcere cutanate etc.

Speciile cu tropism animal care afectează accidental omul sunt: *C. pseudotuberculosis*, *C. ulcerans*.

ETIOPATOGENIE

Transmiterea bolii se face prin contact cu persoana bolnavă, care împrăștie germenii patogeni prin tuse, strănut. Rareori infecția se transmite prin obiecte contaminate. Poarta de intrare este mucoasa conjunctivă sau respiratorie. Colonizarea persoanelor susceptibile este urmată de producerea unei toxine specifice, care inhibă sinteza proteinelor

celulare, fiind astfel responsabilă de distrugerea locală a țesuturilor și de formarea falselor membrane (1,3). Căile respiratorii pot să fie grav afectate de tulpinile mai toxicogene, care favorizează formarea de pseudomembrane. Extensia leziunilor la nivelul laringelui poate să determine deces prin asfixie. Toxina produsă de bacterie poate să distrugă țesutul cardiac, renal și hepatic, dar și nervii motori.

Toxina produsă local se răspândește pe cale sangvină în organism, unde determină complicații majore precum: miocardită (1,3,4), nevrită optică, trombocitopenie și afectare renală cu proteinurie (1).

EPIDEMIOLOGIE

Difteria este răspândită pe tot globul, cazuri clinice fiind întâlnite și astăzi în zonele temperate, în timpul iernii și primăverii.

Sursa de infecție este reprezentată de purtătorii asimptomatici de *Corynebacterium diphtheriae* (1,3). În focare, un număr crescut de copii pot să devină 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 (1,3,4,6).

În anul 2011, la nivel mondial, au fost înregistrate 4.867 de cazuri noi de difterie, dintre 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 (7).

În România, în anul 2022, Centrul Național de Supraveghere și Control al bolilor nu a raportat niciun caz de difterie, dar având în vedere contextul geopolitic și faptul că țara noastră are cinci județe de graniță cu Ucraina, unde au fost semnalate cazuri de difterie, se impune o supraveghere atentă, precum și recomandarea de vaccinare.

TRANSMITERE

Difteria se răspândește cu ușurință între oameni prin contact direct sau prin aer, prin tuse sau strănut. Transmiterea este frecvent respiratorie (1,3), mai rar prin leziuni cutanate (1,2) sau obiecte contaminate cu secreții provenite de la persoane bolnave (1).

Boala se poate răspândi atât timp cât bacilii virulenți sunt prezenți în leziuni și în secreții. De obicei aceștia persistă aproximativ două săptămâni, rar peste patru săptămâni la persoanele la care nu s-a inițiat tratament antibiotic (1).

Purtătorii cronici pot disemina bacilul timp de ≥ 6 luni. Tratamentul antibiotic poate întrerupe transmiterea agentului patogen.

TABLOUL CLINIC

Difteria are o perioadă de incubație ce variază între 2 și 5 zile (1,3,6), putând să ajungă până la 10 zile. Tabloul clinic se poate prezenta variat, pacientul poate să prezinte o formă clinică localizată la nivel respirator (faringe, amigdale, laringe, mucoasa nazală etc.) și/sau cutanat. Factorul critic de virulență al difteriei este producerea de exotoxină. Gena care codifică această toxină (tox+) este purtată de un fag beta lizogen (2).

Infecțiile respiratorii cu *C. diphtheriae* sunt cel mai frecvent raportate în zonele cu climă temperată, în timp ce infecțiile cutanate cu *C. diphtheriae* domină în zonele tropicale și în condiții de igienă precară și supraaglomerare (17).

Cel mai adesea simptomatologia debutează insidios la nivel faringian (1,3). Primele simptome includ stare generală de rău, disfagie, anorexie, urmate la 2-3 zile de apariția pseudomembranelor de aspect alb-cenușiu care pot acoperi tot palatul moale (1,3). 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 (1,3). Copilul poate să prezinte subfebrilitate în contrast cu starea generală foarte gravă – toxică. În formele severe, progresiv apare tumefacție la nivelul regiunii cervicale („gât proconsular”).

Difteria laringiană poate să fie o extensie a formei faringiene sau poate să apară ca primă manifestare a bolii (1,3). Simptomatologia este gravă asociind disfonie, tuse seacă, lătrătoare. Falsele membrane să producă obstrucția căilor respiratorii superioare (1,3), insuficiență acută respiratorie, alterarea senzoriului, comă și în final deces (1-3). Difteria laringiană este o urgență medicală, ce necesită adesea traheostomie (3).

Forma cutanată se manifestă prin leziuni tegumentare infectate, cu aspect nespecific. Această formă se asociază cel mai frecvent cu condițiile precare de igienă. Leziunile cutanate cauzate de *C. diphtheriae*, sunt descrise ca ulcere superficiale cenușii, care nu se vindecă; sunt adesea asociate cu mușcături de insecte infectate și pot apărea oriunde pe corp. Ulcerele sunt adesea coinfectate cu alți agenți patogeni, cum ar fi *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* (2). În țările cu venituri mari, formele cutanate sunt cel mai frecvent raportate în rândul călătorilor care se întorc și migranților care sosesc din țări endemice, la persoanele cu imunitate scăzută și populații dezavantajate (de ex. persoanele cu tulburare de consum de alcool, consumatorii de droguri sau persoanele fără adăpost). Uneori pot fi afectate diferite mucoase precum: conjunctiva, zona vulvovaginală, canalul auditiv extern (1).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul difteriei se stabilește de obicei pe baza tabloului clinic și a investigațiilor paraclinice (1,2,3). În prezent, testele de diagnostic utilizate pentru confirmarea difteriei includ izolarea *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis* prin cultură și teste de toxicitate. Confirmarea diagnosticului se poate face prin culturi din leziunile colectate, din fragmente de țesut din zona faringiană (1,2,3), în special din zonele decolate, ulcerate, precum și din criptele amigdalene. Infecțiile cutanate se pot manifesta printr-o erupție cutanată cu descumare sau prin ulcere cu margini și membrană clar delimitate, dar orice leziune cronică a pielii poate găzdui *Corynebacterium* împreună cu alți agenți patogeni.

Nu există teste comerciale disponibile pentru diagnosticul difteriei. Identificarea de laborator și confirmarea difteriei necesită izolarea *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis* prin cultură, dintr-o probă biologică (tampon nazal, tampon faringian sau tampon din pseudomembrană, leziuni ale plăgii sau ale pielii) și testarea toxicității.

Testele de reacție în lanț a polimerazei (PCR) directe și în timp real pot detecta gena toxinei *C. diphtheriae* în câteva ore,

dar confirmarea exprimării toxinei difterice trebuie efectuată cu testul Elek (18). Procedurile pentru recoltarea probelor sunt disponibile în Manualul OMS pentru diagnosticul de laborator al difteriei (16). În conformitate cu ghidurile OMS, probele pozitive pentru genele toxice ar trebui tratate precum cazuri probabile și trimise pentru confirmarea toxicității fenotipice și biotipări ulterioare la Centrul de coordonare OMS pentru difterie din Regatul Unit, dacă aceste teste nu pot fi efectuate la nivel național.

Depistarea cazurilor de difterie este puternic influențată de disponibilitatea resurselor de laborator (tehnici, metode, reactivi și calitatea acestor reactivi) și de expertiza tehnică. Un serviciu de laborator de difterie fiabil, sensibil și prompt este necesar pentru diagnosticarea rapidă, astfel încât tratamentul să fie inițiat în timp util, precum și pentru a demonstra absența transmiterii difteriei în populație.

Limitările capacității de a confirma infecțiile toxice pot întârzia diagnosticul, tratamentul și intervențiile de sănătate publică în unele state membre ale UE. Supravegherea îmbunătățită, tiparea moleculară și secvențierea întregului genom din speciile izolate, au potențialul de a îmbunătăți înțelegerea și monitorizarea tiparelor de transmitere a difteriei (2,16).

EVOLUȚIE

Din punct de vedere clinic, afecțiunea poate să evolueze spre remisiune în formele necomplicate. Dacă o cantitate mare de toxină ajunge în sânge, pot să apară manifestări clinice grave precum: prostrație severă, paloare cutaneo-mucoasă accentuată, pacientul devine tahicardic, apoi stupoare și comă (1). În formele severe de boală, tardiv diagnosticate și tratate, decesul poate să apară la 6-10 zile de la debut.

Complicațiile bolii sunt atribuite efectelor toxinei circulante. Severitatea bolii precum și a complicațiilor sunt strâns legate de extinderea efectelor locale, apărute din cauza trecerii toxinei în circulație.

Forma respiratorie de difterie se poate complica cu:

- miocardită, polinevrite, obstrucții de căi respiratorii cu insuficiență acută respiratorie;
- decesul survine într-un procent de 5-10% din cazuri (1-3,5), cu rate mai mari de deces, până la 20%, la copiii sub 5 ani și la adulții de peste 40 de ani (1,3);
- rata de fatalitate a fost relativ stabilă în ultimii 50 de ani;
- alte complicații posibile: afectare renală, trombocitopenie, otită acută medie, paralizia vălului palatin, afectare oculară, a membrilor și mușchiului diafragm (afectarea mușchiului diafragm favorizează apariția unor pneumonii secundare).

Rata complicațiilor și a deceselor este mult mai mică atunci când boala se exprimă strict cutanat.

TRATAMENT

Instituirea de urgență a tratamentului este obligatorie pentru prevenirea complicațiilor și a decesului (2,3).

Pentru persoanele suspecte de difterie sunt recomandate următoarele măsuri:

- izolarea pacientului după diagnosticul clinic prezumtiv, până la obținerea rezultatelor culturilor prelevate (1);
- administrarea de antitoxină difterică (1,4,8) în doze adecvate;
- administrarea de antibiotice.

Antitoxina difterică este utilizată în prezent numai în tratamentul difteriei (1,3). Efectele sale presupun neutralizarea toxinei circulante, nu și a celei deja fixate în țesuturi, prevenind într-o oarecare măsură progresia bolii (11).

Administrarea rapidă a antitoxinei difteriei (DAT), conform ghidurilor naționale sau locale, este necesară pentru tratamentul cu succes al difteriei respiratorii, în combinație cu tratamentul cu antibiotice și poate fi necesară și pentru alte forme de difterie. Cantitatea de antitoxină difterică recomandată variază între 20.000 și 100.000 de unități, cantități mai mari fiind recomandate persoanelor cu leziuni locale extinse și cu un interval mai lung de la debutul bolii. Doza este aceeași pentru copii și adulți (19). Tratamentul cu DAT inițiat mai târziu de 48 de ore de la debutul simptomelor toxice sistemice are un impact limitat asupra rezultatului clinic (19). Administrarea DAT poate provoca reacții de hipersensibilitate acute și întârziate. DAT este inclus în Lista de medicamente esențiale a Organizației Mondiale a Sănătății (19).

Tratamentul antibiotic are drept obiective eliminarea bacteriei, reducerea contagiozității și prevenirea complicațiilor de tipul pneumoniei. **Terapia antibiotică însă nu substituie administrarea de anatoxină difterică.**

Întârzierile în inițierea tratamentului adecvat cu DAT și antibiotice sunt adesea rezultatul suspiciunii clinice întârziate de boală, deoarece este posibil ca medicul curant să nu fi văzut cazuri de difterie înainte, aceasta fiind acum o boală foarte rară.

Majoritatea ghidurilor recomandă tratamentul cu benzilpenicilină (penicilina G), fenoximetilpenicilină (penicilina V) sau un macrolid (eritromicină, azitromicină sau claritromicină), pentru o perioadă de 14 zile. În funcție de severitatea formei clinice, se administrează oral sau injectabil, timp de 14 zile (1,3).

Contagiozitatea dispare după 48 h de la instituirea tratamentului antibiotic. Eliminarea bacilului din organism se documentează prin două culturi negative, consecutive, obținute după finalizarea terapiei cu antibiotic (1).

Persoanele care nu s-au sterilizat după cura inițială ar trebui să primească o cură suplimentară de eritromicină per os. În plus, se recomandă prelevarea unei culturi după finalizarea administrării de antibiotic (2). Rezistența la antibiotice apare rar, dar tulpinile cu sensibilitate intermediară la penicilină G și eritromicină au fost raportate din ce în ce mai mult în ultimii ani (20). Unele cazuri de difterie respiratorie sunt deosebit de severe și pot necesita traheostomie, îndepărtarea mecanică a pseudomembranelor, intubație și ventilație (inclusiv ECMO). Pacienții trebuie monitorizați și pentru complicațiile cardiace, care pot să survină în evoluție (2).

Pentru contactși se recomandă:

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

Este recomandată menținerea unui sistem de supraveghere și administrare a antitoxinei difterice la primele semne de boală (1).

PROGNOSTIC

Depinde de dimensiunile, 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.

IMUNOPROFILAXIE

Imunizarea universală cu vaccin care conține toxoid difteric rămâne singura măsură preventivă eficientă pentru difterie și pentru controlul impactului acestei afecțiuni (2). Pentru a atinge cele mai înalte niveluri de protecție și pentru a maximiza oportunitățile pentru prevenirea bolilor difterice, țările UE/SEE sunt încurajate să ia în considerare următoarele acțiuni cheie:

- consolidarea implementării programelor de imunizare de rutină, urmărind să obțină rate ridicate de acoperire a vaccinării cu seria primară de trei doze de vaccin care conține toxoid difteric, urmată de rapel (2);
- implementarea sistemelor, inclusiv utilizarea sistemelor informatice de imunizare, pentru a identifica și a ajunge la populația nevaccinată sau parțial vaccinată cu o serie de imunizare primară și/sau doze de rapel;
- asigurarea furnizării de doze de vaccinare de rapel populației adulte și vârstnice, având în vedere diminuarea protecției față de seria primară de vaccinare. Dozele de rapel de difterie ar trebui luate în considerare atunci când au trecut mai mult de 10 ani de la vaccinarea anterioară, în conformitate cu recomandările naționale (2). Verificarea stării de imunizare la întâlnirile cheie de asistență medicală și vaccinarea, atunci când este necesar, ar putea fi un mecanism eficient pentru a integra mai bine eforturile de imunizare ca parte a serviciilor de furnizare a asistenței medicale și pentru a promova absorbția optimă;
- vaccinarea călătorilor este de asemenea esențială. Țările ar trebui să continue să sfătuiască călătorii în țările cu difterie endemică să verifice dacă au finalizat vaccinarea primară împotriva difteriei înainte de plecare și să primească o doză de rapel de anatoxină difterică dacă au trecut mai mult de 10 ani de la ultima doză, în conformitate cu recomandările naționale (2).

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

- formularea pediatrică DT sau DTaP (diftero-tetano-per-tusis acelar) sau combinații pentru profilaxia mai multor boli, recomandat a fi prevenite la aceasta vârstă, DTaP-VPI-Hib, DTaP-VHB-VPI/Hib (5), cu scopul de a reduce numărul de injecții (3). Formularea pediatrică conține de 3-4 ori mai multă anatoxină difterică (1);
- formularea pentru copiii cu vârsta peste 7 ani și adulți este Td, Tdap (1,3,5).

Schemele de vaccinare sunt stabilite în funcție de datele de imunogenicitate, eficacitatea vaccinurilor, cât și în funcție de epidemiologia locală.

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, însă persoanele cu afecțiuni minore pot fi vaccinate (1,2,9,12). Imunosupresia și sarcina nu reprezintă contraindicații (1).

Reacții adverse posibile

În general, pot să apară reacții locale precum eritem și indurație (2,5), cu sau fără sensibilitate, de obicei autolimitate și care nu necesită tratament (5).

Mai pot apărea: nodul la locul injectării, care durează câteva săptămâni, și/sau abces.

Reacții generale precum febra sau alte simptome sunt rare.

Reacții locale exagerate pot să apară la administrările ulterioare (1,2,9,10) și se pot prezenta sub formă de edem extins dureros al întregului braț, cu debut la 8-12 ore post administrare, mai frecvente la adult (1).

Reacții sistemice severe, cum ar fi urticaria generalizată, anafilaxia sau complicațiile neurologice (1) au fost raportate rar (1,2,3). Toxoidul difteric este unul dintre cele mai sigure tipuri de vaccin disponibile (3).

RECOMANDĂRI DE VACCINARE

Vaccinul se administrează numai intramuscular. Vaccinul trebuie transportat și conservat la 2-8°C (1,3,9,10,12).

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 *Corynebacterium diphtheriae* (3).

Vaccinarea primară incompletă reduce imunogenicitatea vaccinurilor și durata de protecție, ceea ce explică apariția relativ crescută, a focarelor în țările cu o acoperire vaccinală a copiilor (4). În toate țările, ar trebui acordată prioritate eforturilor de a ajunge la cel puțin 90% acoperire cu trei doze de toxină difterică la copiii 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). ■

Probleme actuale

Circulația *Corynebacterium diphtheriae* continuă, chiar și în zone unde acoperirea vaccinală la copii este de $\geq 80\%$ (13).

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 (14). ■

Bibliografie

1. Pink Book, 12ed, aprilie 2011
2. Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 6.oct. 2022
3. 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
4. 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
5. The Immunological Basis for Immunization Series, Module 2: Diphtheria, Update 2009, World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals
6. 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
7. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
8. Nandi R., De M., Browning S., Purkayastha P., Bhattacharjee A. K., Diphtheria: the patch remains. J Laryngol Otol. 2003 Oct, 117 (10)807-10
9. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Hexacima decembrie 2016
10. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Infanrix Hexa iulie 2011
11. Ordinul nr. 2091/2022 pentru modificarea și completarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 964/2022
12. Rezumatul caracteristicilor produsului Pentaxim, martie 2005
13. 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
14. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/diphtheria_t.htm
15. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect.cfm
16. World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. Geneva: WHO; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPSEML-2021.02>
17. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015
18. Mancini F, Monaco M, Pataracchia M, von Hünolstein C, Pantosti A, Ciervo A. Identification and molecular discrimination of toxigenic and nontoxigenic diphtheria *Corynebacterium* strains by combined real-time polymerase chain reaction assays. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2012 Jun;73(2):111-20. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889312000879?via%3Dihub>
19. World Health Organization (WHO). Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Geneva: WHO; 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258681/WER9231.pdf;jsessionid=991993BDDFEB6811CBDC9D75FE22F?sequence=1>
20. Schaeffer J, Huhulescu S, Stoeger A, Allerberger F, Ruppitsch W. Assessing the Genetic Diversity of Austrian *Corynebacterium diphtheriae* Clinical Isolates, 2011 to 2019. Journal of clinical microbiology. 2021; 59(3). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8106727/>

Tetanosul

Prof. dr. Doina-Anca Pleșca

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

Tetanosul este o boală infecțioasă acută, care evoluează de cele mai multe ori fatal, fiind determinată de o exotoxină produsă de *Clostridium tetani*. Boala apare atunci când sporii de *Clostridium tetani* pătrund în organism, în condiții de anaerobioză, așa cum se întâmplă la nivelul țesuturilor devitalizate, și la nivelul rănilor perforate, unde sporii se cantonează și vor genera o neurotoxină. Toxina inactivată, numită toxoid tetanic, va induce producția eficientă de anticorpi. De menționat este faptul că, începând cu anul 1938, au fost dezvoltate primele vaccinuri care au devenit disponibile comercial (1).

Tetanosul determină rigiditate musculară și spasme generalizate la nivelul mușchilor scheletici (2,3). Rigiditatea musculară debutează de obicei facial, la nivelul zonei maxilare, producând trismus (2) și la nivelul gâtului, generalizându-se ulterior (3).

ETIOLOGIE

Clostridium tetani este un bacil Gram pozitiv, anaerob, sporulat, care se prezintă sub forma unui baston subțire, înconjurat de spori la un capăt, realizând un aspect de ac cu gămălie sau aspect de rachetă (1-4). Microorganismul este sensibil la căldură și nu poate supraviețui în prezența oxigenului.

Sporii sunt foarte rezistenți la căldură, antiseptice obișnuite, produse chimice, precum fenol și alți agenți dezinfectanți. Pot supraviețui la autoclavare (121°C) efectuată timp de 10-15 minute. Sporii sunt larg răspândiți în sol și în intestinale, respectiv excrementele diverselor animale (cai, oi, vaci, câini, pisici, șobolani, cobai, pui de găină etc.) (1,2). Sporii rămân viabili ani de zile în mediu și sunt rezistenți la fierbere și la îngheț.

Clostridium tetani produce 2 toxine, *tetanolisina* și *tetanos-pasmina*. Funcția *tetanolisinei* nu este pe deplin cunoscută. *Tetanospasmina* este o neurotoxină letală, care 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). Toxina blochează impulsurile inhibitorii, determinând contracții musculare necontrolate și spasme musculare semnificative.

MECANISME ETIOPATOGENICE

Bacilul pătrunde în organism la nivelul unei plăgi/leziuni cutanate, iar în condiții de anaerobioză, sporii pot să germineze și ulterior să producă toxinele care vor difuza în sânge și în limfă.

Toxinele produse acționează la cele patru nivele ale sistemului nervos, respectiv la placa motorie periferică, măduva spinării și SNC (creier), precum și la nivelul sistemului nervos simpatic (1).

Manifestările clinice tipice de tetanos sunt cauzate de toxina care blochează eliberarea neurotransmițătorilor inhibitori (glicină și acid gama-amino-butiric). Acest blocaj progresiv va determina hipertonie musculară și spasme (1). În evoluție pot să apară crize convulsive și afectarea sistemului nervos autonom (2).

Factori de risc pentru infecție

Aproape toate cazurile de tetanos raportate în prezent în Statele Unite (4) sunt regăsite la persoanele care fie:

- nu au primit niciodată un vaccin antitetanos sau
- nu au primit rapel la un interval de peste 10 ani de la vaccinarea inițială (4).

Cele mai multe cazuri raportate în prezent au fost înregistrate la adulți. În perioada 2000-2019, mai mult de 55% dintre cele 579 de cazuri raportate în US (4) s-au regăsit în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 59 de ani. În plus, mai mult de 30% dintre cazurile raportate au fost în rândul persoanelor cu vârsta de 60 de ani sau mai mult. Riscul de deces din cauza tetanosului este cel mai mare în rândul persoanelor cu vârsta de 60 de ani sau peste.

Diabetul, antecedentele de imunosupresie și consumul de medicamente sau alte substanțe administrate intravenos pot fi factori de risc pentru tetanos. Din 2000 până în 2019, dintre cazurile de tetanos raportate 14% au fost pacienți diabet zaharat. Consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă au reprezentat 14% dintre cazuri, în același interval de timp.

DATE EPIDEMIOLOGICE

Tetanosul apare în toată lumea, dar este mai frecvent regăsit în regiunile dens populate, în zonele calde, umede, cu sol bogat în materie organică (1,2). De menționat este faptul că boala apare în țările cu acoperire vaccinală inadecvată, cu îngrijire/supraveghere prenatală inadecvată, practici tradiționale nesigure de îngrijire a cordonului ombilical și în unele zone geografice unde femeile nasc fără asistență medicală adecvată (1).

Tetanosul neonatal a fost eliminat din Europa, în timp ce numărul total de cazuri de tetanos a scăzut brusc începând cu anul 1950. Tetanosul este astăzi o boală rară în Europa. Astfel, în anul 2007 au fost raportate, în 25 de țări din UE, un total de 144 de cazuri de tetanos, dintre care 125 au fost confirmate.

În anul 2011, la nivel mondial, au fost raportate 13.759 de cazuri de tetanos, dintre care 4.178 de tetanos neonatal, repartizate pe regiuni OMS, astfel:

- Africa: 4.350 de cazuri (dintre care 1.863 la nou-născuți);
- America: 482 de cazuri (dintre care 18 la nou-născuți);
- Mediterana de Est: 1.330 de cazuri (dintre care 1.062 la nou-născuți);
- Asia de Sud-Est: 5.555 de cazuri (dintre care 963 la nou-născuți);
- Pacificul de Sud: 1.948 de cazuri (dintre care 272 la nou-născuți);
- Europa: 94 de cazuri (niciun caz de tetanos neonatal) (4).

Se estimează că tetanosul este responsabil de 213.000-293.000 de decese în întreaga lume, în fiecare an și că este responsabil pentru aproximativ 5-7% dintre toate decesele neonatale și 5% dintre decesele materne la nivel global (1,4).

Cel mai mare risc de tetanos din Europa se regăsește la vârstnicii nevaccinați sau parțial vaccinați și la consumatorii

de droguri injectabile. Imunitatea postvaccinală scade odată cu înaintarea în vârstă; acest aspect explică parțial incidența mai mare la grupele de vârstă mai înalte.

TRANSMITERE

Transmiterea infecției este realizată prin contaminarea cu sol sau particule din sol a leziunilor majore sau minore, plăgi chirurgicale, arsuri, leziuni rezultate post-strivire, infecții ale urechii medii, infecții dentare, mușcăături de animale, avort sau în timpul nașterii (1,2).

Tempul scurs de la inocularea cu spori de tetanos și până la apariția primelor simptome de boală poate fi de la o zi la o lună, cu o medie de aproximativ opt zile. Perioada de incubatie pentru tetanosul neonatal (vârsta primului simptom) este între primele 3 și 14 zile de viață, fiind cel mai frecvent între zilele 6-8 (1).

Tetanosul este singura boală infecțioasă, necontagioasă, prevenibilă prin vaccinare; nu se transmite direct de la o persoană la alta.

TABLOUL CLINIC

Incubația

- Variaza invers proporțional cu cantitatea de toxină eliberată, fiind între 3 și 21 de zile (1), în medie de 8 zile (2).
- Prejudiciul asupra sistemului nervos central (SNC) depinde de perioada de incubatie, 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 șapte zile (2).

Au fost descrise **trei forme diferite de boală** pe baza manifestărilor clinice:

- **Tetanosul localizat** este o formă rară de boală. Această formă clinică este o manifestare neobișnuită, localizată la locul de intrare a sporilor, cu apariția progresivă a slăbiciunii musculaturii extremităților și spasme intense și dureroase, mai ales în cazurile severe. Contractura/spasmele au o durată de câteva săptămâni, apoi dispar treptat. Aceasta este o formă clinică ușoară, care poate preceda tetanosul generalizat. Doar aproximativ 1% dintre cazurile de tetanos localizat sunt fatale (2).
- **Tetanosul cefalic** este o formă rară de boală, caracterizată de apariția unei otite medii acute, produsă de *Clostridium tetani*, prezent în flora urechii medii sau prin inocularea agentului, ca urmare a unor leziuni survenite în zona cervicală. De regulă sunt afectați mai ales nervii cranieni motori, dar în special nervul facial (1,2).
- **Tetanosul generalizat** este cel mai comun tip de boală, reprezentând aproximativ 80% din totalul cazurilor diagnosticate. Boala debutează periferic/descendent (2), primul semn fiind trismusul, urmat de rigiditatea gâtului, dificultăți la înghițire (7) și rigiditatea mușchilor abdominali. Spasmele reflexe sunt declanșate de stimuli externi minori, cum ar fi zgomotul, lumina sau simpla atingere a tegumentelor. Simptomele asociate pot fi febra ridicată, transpirațiile profuze, hipertensiunea arterială, tahicardia. Spasmele apar frecvent, durează câteva minute și continuă timp de aproximativ trei-patru 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 improprii, mama nu a fost imunizată anterior, îngrijirea bontului ombilical este deficitară (1,2). De obicei apare ca urmare a infectării bontului ombilical în urma utilizării instrumentarului nesteril, contaminat cu bacilul tetanic (1,2). Este comun în țările în curs de dezvoltare (1,2).

Tipic, un nou-născut anterior sănătos, care se alimentează bine și care începe să prezinte în jurul vârstei de 3-14 zile iritabilitate, incapacitatea de a suge, rigiditate musculară, grimase faciale ritmice, crize de opistotonus și spasme severe provocate de stimuli sonori, vizuali și senzoriali, va ridica suspiciunea clinică de tetanos. Definiția cazului pentru supraveghere include nou-născuții cu vârsta cuprinsă între 3 și 28 de zile (1).

DIAGNOSTIC

Nu există teste specifice de diagnostic. Diagnosticul este clinic și nu depinde de confirmarea bacteriologică (1,2). *Clostridium tetani* poate fi identificat și recoltat din produsele biologice de la nivelul plăgilor (30% dintre cazuri), dar poate să fie izolat și de la pacienți care nu au tetanos. Identificarea în laborator a bacilului depinde de producerea toxinei atunci când este inoculat la șoareci (2). Diagnosticul de tetanos este susținut de statusul vaccinal incomplet sau depășit al pacientului, cultura de *C. tetani* din plagă, detectarea toxinei tetanice circulante și absența anticorpilor toxinei tetanice.

COMPLICAȚII

Complicațiile tetanosului apar fie ca rezultat direct al bolii, fie din cauza managementului efectuat în secția de terapie intensivă. Complicațiile directe includ următoarele:

- Laringospasmul sau spasme ale mușchilor respiratori (rigiditatea musculaturii peretelui toracic, spasm și disfuncție diafragmatică) care conduc la afectarea și ulterior compromiterea respirației (1,2).
- Obstrucția căilor respiratorii din cauza spasmului laringian și a episoadelor de apnee respiratorie; pneumonie de aspirație (este o complicație tardivă a tetanosului, întâlnită în 50-70% dintre cazurile autopsiate); fracturi costale asociate cu spasm muscular sever.
- Contractiile musculare susținute și convulsiile pot duce la fracturi ale coloanei vertebrale sau ale oaselor lungi.
- Afectarea sistemului nervos vegetativ poate conduce la apariția de hipertensiune arterială labilă, ritm cardiac anormal, tahicardie, bradicardie și aritmii care pot duce la instabilitate hemodinamică și stop cardiac (1,2).
- La bolnavii cu tetanos pot să apară frecvent infecții nosocomiale ca urmare a spitalizării prelungite, pe fondul terenului receptiv, la care se adaugă nerespectarea condițiilor de igienă.
- Pot să apară suprainfecții bacteriene la nivelul escarelor de decubit, pneumonii sau sepsis de cateter (1,2).
- Embolia pulmonară este o complicație care apare la vârstnici și la consumatorii de droguri.
- În 20% dintre cazurile de deces, nu sunt semne patologice evidente, iar moartea este atribuită efectului direct al toxinei.
- Cazurile potențial fatale apar la persoane vârstnice ≥ 60 de ani (18%) și la nevaccinați (22%) (1,2).

EVOLUȚIE

Evoluția clinică a tetanosului generalizat este variabilă și ratele de mortalitate raportate pentru cazurile spitalizate variază între 20-70%. Incubația scurtă și manifestările precoce ale disfuncției autonome, vârsta fragedă și/sau vârsta înaintată sunt asociate cu o boală mai severă și cu o letalitate mai mare.

Sechelele tetanosului neonatal

Studiile au legat tetanosul neonatal de dizabilități neurologice și psihice. Dintre acestea menționăm paralizia cerebrală, retardul psihomotor sever, anomaliile intelectuale și comportamentale. Până în prezent nu s-a stabilit dacă neurotoxina este responsabilă de manifestările neuropsihice sau acestea sunt rezultatul respirației compromise și hipoxiei secundare (1).

TRATAMENT

Prevenția tetanosului constă în respectarea regulilor de igienă strictă în cazul plăgilor și a altor leziuni cutanate. În cazul unor traumatisme se recomandă toaleta atentă a plăgilor și curățarea prin îndepărtarea țesutului necrozat și a corpurilor străine (1). Producția de toxine la locul infecției este redusă prin îngrijirea adecvată a rănilor și administrarea de antibiotice adecvate.

În multe situații se impune administrarea terapiei cu antibiotice pentru prevenirea suprainfecției bacteriene a plăgilor și escoriațiilor (1). În cazul în care infectarea cu bacili s-a produs, se impune internare pentru terapie de susținere generală și a funcției cardiorespiratorii, în cazul prezenței spasmelor (1-3).

Imunoglobulina anti-tetanică trebuie administrată persoanelor cu afecțiuni cu risc ridicat, cum ar fi: răni care necesită intervenție chirurgicală, care este întârziată mai mult de șase ore; arsuri și leziuni cu țesut devitalizat semnificativ, în special acolo unde a existat contact cu solul sau gunoi de grajd; răni care conțin corpuri străine; fracturi compuse; răni sau arsuri la pacienții septici, consumatorii de droguri injectabile cu multiple abcese cutanate (1).

Imunoglobulina umană anti-tetanos poate neutraliza toxina circulantă, dar nu va trece de bariera hematoencefalică și nu are efect asupra toxinei deja legate (1-4). De menționat că beneficiul administrării intratecale a antitoxinei nu a fost dovedit până în prezent.

Având în vedere că tetanosul nu induce imunitate prin boală, imunizarea activă cu anatoxina tetanică trebuie să fie asigurată cât mai curând după stabilizarea stării pacientului (1-4). Rar apar cazuri de tetanos la persoanele la care s-a efectuat vaccinarea 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 (2,3).

PREVENȚIE

Imunizarea este singura modalitate eficientă de a preveni tetanosul. Toxoidul tetanic este un vaccin eficient, sigur, stabil și ieftin, care poate fi administrat la toate vârstele, femeilor însărcinate și persoanelor imunodeprimite. Majoritatea țărilor recomandă un minim de cinci doze de vaccin cu toxoid tetanic peste 12-15 ani, începând din copilărie (1). Alte doze

de rapel pot fi administrate la vârsta adultă timpurie, pentru a asigura o protecție de lungă durată.

Imunizarea oportunistă a persoanelor care sunt tratate pentru răni și tăieturi este importantă pentru menținerea nivelurilor ridicate de protecție, la fel ca și vaccinarea direcționată a grupurilor de populație născute înainte de începerea programelor generale de imunizare (1).

Nivelurile de anticorpi tetanos scad odată cu creșterea în vârstă, ceea ce ajută la explicarea incidenței crescute a tetanosului din Europa, în rândul vârstnicilor. Vaccinarea de rapel a persoanelor în vârstă poate îmbunătăți protecția împotriva tetanosului.

Anticorpii împotriva tetanosului matern îi protejează pasiv pe nou-născuți, iar imunizarea femeilor însărcinate rămâne o intervenție importantă pentru prevenirea tetanosului neonatal în țările cu niveluri scăzute de protecție în populația adultă (1,4).

Există două tipuri de toxoid tetanic, lichid și adsorbit pe sare de aluminiu, formulare care este preferată, deoarece răspunsul imun este mai bun și mai îndelungat. 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 șapte ani este recomandată vaccinarea primară cu patru doze, care asigură niveluri de anticorpi considerabil mai mari decât nivelul de protecție de 0,1 UI/ml.
- Programul constă în administrarea la 2, 4 și 11 luni a primelor trei doze, urmate de cea de-a patra doză la cinci-șase ani.

Intervalul minim între primele trei doze este de patru săptămâni (1,2,9-11,16). Rapelul este în funcție de epidemiologia locală, în România fiind recomandat la cinci-șase ani (12,13). Schema de vaccinare disponibilă în România este prezentată în *tabelul 1*. O serie primară completă de vaccinare asigură eficacitate clinică de aproape 100% (1,2,4).

Nivelurile de anticorpi scad în timp și, ca urmare, administrarea unei noi doze de rapel de rutină este recomandată o dată la zece ani, utilizându-se vaccin dT (2,3). Persoanelor care prezintă plăgi, cu posibilitatea de contaminare cu *C. tetani*, și au mai mult de cinci 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 pertussis, ar trebui folosită doar varianta DT pentru completarea schemei (2,9-11). Copiii sub vârsta de 12 luni la administrarea primei doze de DT din seria primară, ar trebui să primească un total de patru doze, iar cei cu vârsta peste 12 luni la administrarea primei doze de DT, ar trebui să primească trei doze în seria primară (2,3), cu un interval de 6-12 luni între doza a doua și a treia. Rapelul este recomandat între cinci și șase ani (12,13). Pentru copiii cu vârsta ≥ 7 ani și în rândul adulților se recomandă administrarea Dt (2,3,17).

Înteruperea 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 (2,3,17).

Tablelul 1. Schema de vaccinare în România (adaptat după 16)

| Vârsta recomandată* | Tipul de vaccinare | Comentarii |
|---------------------|---|--------------------|
| primele 24 de ore | Vaccin hepatitic B (Hep B)** | în maternitate |
| 7-12 zile | Vaccin de tip Calmette Guerrin (BCG) | în maternitate |
| 2 luni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) Vaccin pneumococic conjugat | medicul de familie |
| 4 luni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) Vaccin pneumococic conjugat | medicul de familie |
| 11 luni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) Vaccin pneumococic conjugat | medicul de familie |
| 12 luni | Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) | medicul de familie |
| 5 ani | Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) | medicul de familie |
| 5-6 ani | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic (DTPa-VPI) | medicul de familie |
| 14 ani | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular pentru adulți (DTPa) | medicul de familie |

NOTE:

* Vaccinarea copiilor abandonati în unitățile sanitare cu paturi se realizează la vârstele recomandate în Calendarul național de vaccinare sau, după caz, la alte vârste, în funcție de starea de sănătate a acestora

** În situația în care vaccinul hepatitic B nu este disponibil pentru administrare în primele 24 de ore de la naștere, copiii născuți din mame AgHBs pozitive li se va aplica temporar următoarea schemă de vaccinare:

| Vârsta recomandată | Tipul de vaccinare | Comentarii |
|------------------------------|---|--------------------|
| 6 săptămâni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) doza I | medicul de familie |
| 30 de zile de la prima doză | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) doza a II-a | medicul de familie |
| 30 de zile de la a doua doză | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) doza a III-a | medicul de familie |

Trecerea prin boală nu oferă imunitate, deoarece o cantitate foarte mică de toxină este necesară pentru producerea bolii. Persoanele recuperate după tetanos ar trebui imunizate activ, în timpul convalescenței, cu dT (sau în funcție de vârstă) (3,17).

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 anterior administrării vaccinului.
- Amânarea administrării este recomandată pentru persoanele cu boală acută moderată sau severă, însă persoanele cu afecțiuni minore pot fi vaccinate (2,9-11).
- 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 (3,17).

POSSIBILE REACȚII ADVERSE

- Frecvent pot apărea reacții locale (eritem, indurație, durere la locul administrării) care sunt autolimitate și nu necesită tratament.
- Mai pot apărea: nodul la locul administrării, care durează câteva săptămâni, abces. Reacțiile generale precum febră și alte simptome nu sunt frecvente (1,2,9-11).
- Reacțiile 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 (2,3,10-12,17).
- Reacții sistemice severe, cum ar fi urticarie generalizată, anafilaxie sau complicații neurologice au fost raportate în număr foarte redus după administrarea anatoxinei tetanice (3). Câteva cazuri de neuropatie periferică și sindrom Guillain-Barré au fost raportate în urma administrării anatoxinei tetanice (3).

RECOMANDĂRI DE VACCINARE

Vaccinul se administrează intramuscular profund, de preferat în locuri alternative (10-12,17).

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 (3,11,12,17).

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă ca o serie primară de trei doze să fie administrată tuturor copiilor cu vârsta sub un an (1,2).

Vaccinurile combinate DTP pentru copiii cu vârsta sub un 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 (1,6). ■

Bibliografie

1. ECDC: Disease factsheet about tetanus, 2022
2. Weekly epidemiological record/Releve epidemiologique hebdomadaire, 19 May 2006, 81 th year/10 mai 2006, 81 Anne, no. 20, 2006, 81, 197-208, <http://www.who.int/wer>
3. Pink Book, 12ed april 2011
4. CDC: Tetanus, last reviewed: 29.August 2022
5. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls.
6. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
7. Raportul de activitate al CNSCBT pentru anul 2011/ http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidence.htm
8. Raport pentru anul 2010, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2011
9. Raport pentru anul 2009, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, INSP, CNSCBT, 2010
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. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect.cfm
14. 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.
15. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidencehib.htm
16. Calendarul național de Vaccinare 2022 (MS)
17. Recomandări vaccinale în pediatrie, 2012, Editura Amaltea

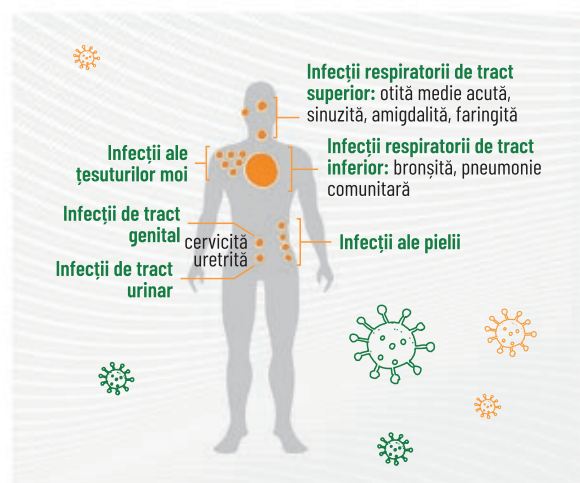
Azitromicină Sandoz®

Azitromicină

INDICAȚII¹

Azitromicină Sandoz® este indicată în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile la azitromicină¹:

- Infecții de tract respirator superior: sinuzită, faringită, amigdalită
- Otită medie acută
- Infecții de tract respirator inferior: exacerbare bacteriană a bronșitei acute, pneumonie comunitară moderată/moderat severă
- Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi
- Uretrite și cervicite necomplicate cauzate de *Chlamydia trachomatis*



UȘURINȚA UTILIZĂRII ȘI PRESCRIȚIEI^{1,2}

Azitromicină Sandoz® este adecvată atât adulților cât și copiilor începând cu vârsta de un an*¹

ADMINISTRARE:¹

Azitromicină Sandoz® poate fi administrată:
În doză unică zilnică¹; Odată cu alimentele¹

Dozaj:¹

- Uretrite și cervicite necomplicate cauzate de *Chlamydia trachomatis*: 1000 mg ca doză unică orală¹
- Alte indicații: 1500 mg administrate:¹ 500 mg pe zi, 3 zile consecutive sau 500 mg în prima zi după care 250 mg în zilele 2-5



Chlamydia trachomatis

SANDOZ susține utilizarea responsabilă a antibioticelor în concordanță cu recomandările Grupului de lucru pentru administrarea de antimicrobiene al Societății Internaționale de Chimioterapie:³



Utilizare responsabilă



Alegere adecvată



Respectarea ghidurilor terapeutice



Diagnostic precis



Epidemiologie



Tradiție

* Administrarea pulberii pentru suspensie orală se va face copiilor cu vârsta de minim 1 an (10 kg).¹ Pentru informații detaliate, vă rugăm să consultați RCP-ul produsului.¹

1. RCP Azitromicină Sandoz®. 2. Amsden GW. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. Int J Antimicrob Agents. 2001;18(Suppl 1):S11-15.

3. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents. 2001;18(Suppl 1):S71-76.

https://www.mediafiles.decoperate.com/_/sandoz/RCPs/2022/Azitromicina100-200-250-500.pdf

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Azitromicină Sandoz® este un medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală P-RF. Pentru informații detaliate de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatele Caracteristicilor Produselor, disponibile la cerere.

Sandoz S.R.L. - Calea Floreasca nr. 169A, clădirea A, et. 1, sect. 1, București, România
Tel.: +40 21 407 51 60 • Fax: +40 21 407 51 61 • medical.ro@sandoz.com • www.sandoz.ro
Farmacovigilență: drugsafety.romania@novartis.com • Fax: +40 21 310 40 29

SANDOZ A Novartis Division

MAG-AZI-11/22/02

Tusea convulsivă

Prof. dr. Doina-Anca Pleșca

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

Tusea convulsivă este o boală acută infecțioasă, cu contagiozitate crescută, produsă de *Bordetella pertussis* sau *Bordetella parapertussis* (1,2,15). Tusea convulsivă sau „tusea măgărească” este o boală mediată de toxine. Bacteria are multiple componente biologice active responsabile de manifestările bolii.

Infecția produsă de *Bordetella pertussis* rămâne o problemă gravă de sănătate chiar și în prezent. Deși campaniile de vaccinare inițiate cu succes de-a lungul anilor au redus substanțial rata morbidității în majoritatea țărilor, aceasta este încă o boală actuală și îngrijorătoare. Afeecțiunea este deosebit de periculoasă pentru sugari și copii mici, deoarece poate determina complicații grave (pneumonie, leziuni pulmonare extinse, encefalită etc.) și chiar deces.

Infecția poate să fie prevenibilă prin vaccinare. Vaccinul antipertussis a fost introdus în anii 1940, iar programul de imunizare de rutină a copiilor a condus la reduceri substanțiale ale bolii.

AGENTUL ETIOLOGIC

Bordetella pertussis este o bacterie de dimensiuni mici, aerobă, Gram-negativă (1,3), care crește rapid pe medii speciale. Bacteria produce multiple antigene/toxine și componente biologice active, precum toxina pertussis, hemaglutinina filamentoasă, aglutinogene, adenilat ciclaza, pertactina și cititoxina 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, ceea ce explică reinfecția frecventă a unor pacienți (1,3).

MECANISME ETIOPATOGENICE

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

DATE EPIDEMIOLOGICE

Deși vaccinarea împotriva infecției cu *Bordetella pertussis* a fost inițiată de mulți ani, s-a observat că numărul cazurilor de pertussis raportate a crescut constant de la sfârșitul anilor 1980, cu o reapariție considerabilă observată în ultimii zece ani (18). În anul 2009, Europa a raportat 17.596 de cazuri confirmate, cu o incidență de 4,89/100.000 de locuitori. Țările de Jos au raportat cele mai multe cazuri (6.461 de cazuri; 31,9% din total), urmată de Norvegia (5.544 de cazuri; 27,4%) și Polonia (2.390 de cazuri; 11,8%). Malta și Islanda au raportat zero cazuri. Cea mai afectată grupă de vârstă a fost 5-14 ani ($\geq 17\%$), urmată de copiii cu vârsta sub cinci 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, la nivel mondial au fost raportate 138.187 de cazuri de tuse convulsivă,

repartizate pe regiuni de OMS astfel: în Africa – 5.815 de cazuri, în America – 7.426 de cazuri, Mediterana de Est – 8.498 de cazuri, Asia de Sud-Est – 38.990 de cazuri, Pacificul de Sud – 52.060 de cazuri și Europa – 25.398 de cazuri (4).

În același an (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 de cazuri, cu o incidență de 0,1/100.000 de locuitori și cu anul 2009, când au fost raportate 10 cazuri, cu o incidență de 0,05/100.000 de locuitori. (5).

TRANSMITERE

Transmiterea infecției se realizează pe cale respiratorie, respectiv prin secreții (3) și mai puțin prin obiecte recent contaminate. Infecția nu are sezonalitate. Cu toate acestea s-a observat că boala 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).

Adolescenții și adulții sunt o sursă importantă de agent patogen pentru sugar. Persoanele sunt contagioase în timpul fazei catarale și în primele două săptămâni ale fazei paroxistice (aproximativ 21 de zile) (1,3).

Cazurile de infecție cu *B. pertussis* sunt raportate de 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 (1,3,18) și maxime, rare, de 42 de zile.

Evoluția clinică parcurge trei etape:

- **Perioada catarală**, se caracterizează printr-un debut insidios de coriză (catar nazal), strănut, ascensiuni termice cu valori reduse și tuse ușoară, similară răcelii. Progresiv tusea devine 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** se caracterizează prin paroxisme sau accese de tuse frecvente care se succed rapid. 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 și de un episod de vărsătură (1,3). Sugarii și copiii mici au un tablou clinic grav, cu stare generală influențată, la care se asociază accese de tuse ce se termină printr-o criză de apnee asociată cu cianoză. Între atacurile starea generală este relativ bună, fără prezența semnelor de boală. Paroxismele de tuse apar mai frecvent noaptea (1,3,18), putând ajunge în medie până la 15 atacuri/24 de ore. În această etapă evolutivă, accesele de tuse cresc ca frecvență în primele două săptămâni, ulterior se răresc progresiv. În această perioadă pacientul prezintă inspir zgomotos („whooping”) și frecvent vărsături după accesele de tuse (1,3,18).

Etapa paroxistică durează de obicei între 1-6 săptămâni, persistând uneori până la zece săptămâni. Copiii mai mici de șase luni nu pot susține efortul de tuse și sunt mai predispuși la complicații (1).

■ **În etapa de convalescență** recuperarea se instalează treptat. Tusea își pierde progresiv caracterul paroxistic și dispare în două-trei 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 reinfecta cu *B. pertussis*, dar boala este mai ușoară comparativ cu sugarii și copiii mici nevaccinați. La aceste persoane, episoadele de boală pot fi asimptomatice sau se prezintă sub formă de tuse ușoară, nespecifică (1,3,15), care nu durează mai mult de șapte zile. Persoanele în vârstă, chiar dacă dezvoltă forme ușoare de boală, pot transmite agentul patogen persoanelor neimunizate.

Frecvent adulții, adolescenții sau copiii vaccinați se pot prezenta cu simptome atipice. Trebuie precizat că și aceste cazuri ar trebui investigate, în mod particular cele la care tusea este paroxistică, care se intensifică noaptea și care asociază febră.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de tuse convulsivă se bazează pe istoricul clinic (tuse cu durată de peste două săptămâni, cu caracter de paroxisme, inspir zgomotos și vărsături) și poate fi confirmat prin teste de laborator.

Criterii de laborator – cel puțin un criteriu din următoarele trei trebuie confirmat (19):

1. izolarea *Bordetellei pertussis* dintr-o probă biologică;
2. detecția acidului nucleic al *Bordetellei pertussis* într-o probă biologică;
3. răspuns serologic specific.

Diagnosticul direct (criteriile 1 și 2): *Bordetella pertussis* și acidul nucleic sunt mai bine izolate/detectate din probe de **exsudat nazofaringian**.

Diagnosticul indirect (criteriul 3): se recomandă utilizarea **reacției ELISA**, utilizând **toxina pertussis înalt purificată (Pt)** și seruri de referință WHO ca standard.

Rezultatele trebuie interpretate în funcție de statusul vaccinal, astfel:

- Dacă respectivul caz este **vaccinat** într-o perioadă de 12 luni anterior recoltării probei, titrul anticorpilor specifici anti-toxina *Bordetellei pertussis* poate fi consecința vaccinării anterioare.

La aceste cazuri se va realiza detecția prin PCR a acidului nucleic al *Bordetellei pertussis* în proba de exsudat nazofaringian (19).

- Titrul **IgG anti-Pt ≥ 100 UI/ml** indică o infecție acută/recentă cu *B. pertussis* (de Melker et al., 2000) sau vaccinarea recentă. Rezultatul este interpretat ca **pozitiv în lipsa** unei doze de vaccin DTPa administrate în perioada de 12 luni anterior recoltării probei de ser (Guiso et al., 2011).
- Titrul **IgG anti-Pt < 40 UI/ml** se interpretează ca rezultat **negativ**.
- Titrul **IgG anti-Pt = 40-99 UI/ml** reprezintă valoare de interferență (**borderline**). În acest caz se recomandă repetarea testării sau analiza celei de-a doua probe de ser recoltată la un interval de 7-10 zile față de prima probă, pentru a evidenția o eventuală creștere în dinamică a titrului de anticorpi specifici (19).

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Sugarii și 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) (1,3,18). Complicațiile neurologice sunt mai frecvente în rândul sugarilor.

De asemenea, pot să apară complicații datorate efectelor de presiune în timpul paroxismlor severe de tuse, precum: pneumotorax, epistaxis, hematom subdural, hernie și prolaps rectal (1), iar moartea este atribuită efectului direct al toxinei sau insuficienței respiratorii acute.

TRATAMENT

Îngrijirea susținută după internarea în spital este deosebit de importantă pentru sugarii foarte mici sau copiii mai mari cu boală severă (18). Terapia cu antibiotice este tratamentul de elecție pentru *Bordetellei pertussis*. Cu toate acestea, pentru a fi eficient, tratamentul trebuie să înceapă devreme în cursul bolii, de preferință în două săptămâni de la debut. Tratamentul cu antibiotice poate eradica bacteriile din nas și gât și limitează riscul ca aceasta să fie transmisă altora. Tratamentul de susținere și antibioterapia instituite timpuriu pot modifica evoluția bolii. Tratamentul antibiotic trebuie administrat și la contactii apropiați, indiferent de vârstă și de statusul vaccinal (*Tabelul 1*) (19).

Completarea schemei de vaccinare primară este recomandată copiilor sub șapte ani, la intervale minime recomandate, precum și rapelul de la vârsta de patru-șase ani (1).

PREVENȚIE

Prevenirea bolii prin imunizare (vaccinare) rămâne cea mai eficientă metodă, chiar dacă după vaccinare, infecția poate să reapară, aceasta va fi sub o formă clinică mai ușoară. În prezent, sunt disponibile două tipuri de vaccin: **celular** – obținut din germeni inactivați, combinat cu anatoxina difterică și tetanică (DTP) și varianta **acelulară** – care conține toxina pertussis inactivată, având o eficiență mai mică, comparativ cu vaccinul celular, însă cu mai puține reacții adverse.

Începând cu anul 2008, în România se utilizează cea de-a doua variantă descrisă mai sus, iar din luna martie 2015, schema de vaccinare *pertussis* presupune vaccinarea cu trei doze de vaccin hexavalent DTPa-VPI-HB-Hib, administrate la vârsta de 2, 4 și 11 luni, urmate de un prim rapel cu același tip de vaccin, la vârsta de 5-6 ani.

IMUNOPROFILAXIE

Primul vaccin pertussis a fost dezvoltat în 1940 și conținea *B. pertussis celular*. Deși eficient, reacțiile adverse atât locale, cât și generale erau mai accentuate (1,6). Reacțiile adverse au fost un element important în refuzul părinților de a vaccina copiii. Preocupările legate de siguranța preparatului pentru imunizare 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

Tabelul 1. Tratamentul și profilaxia post-expunere recomandate, în funcție de vârsta și categoria de risc (adaptat după 19)

| Grupa de vârstă | Claritromicină | Azitromicină | Eritromicină* | Cotrimoxazol** |
|---------------------------------------|---|--|--|---|
| Nou-născuți (sub 1 lună) | De preferat la nou-născuți 7,5 mg/kgc x 2/zi, 7 zile | 10 mg/kgc, 1/zi, 3 zile | Nerecomandată din cauza asocierii cu stenoza pilorică hipertrofică | Nelicentțiat pentru sugarii cu vârstă sub 6 săptămâni |
| Sugari (1-12 luni) și copii > 12 luni | 1 lună - 11 ani: | 1-6 luni: 10 mg/kgc, 1/zi, 3 zile | 1-23 luni: 125 mg la 6 ore, 7 zile | 6 săptămâni - 5 luni: 120 mg x 2/zi, 7 zile |
| | Sub 8 kg: 7,5 mg/kgc x 2/zi, 7 zile | >6 luni: 10 mg/kgc (max 500 mg), 1/zi, 3 zile | 2-7 ani: 250 mg la 6 ore, 7 zile | 6 luni - 5 ani: 240 mg x 2/zi, 7 zile |
| | 8-11 kg: 62,5 mg x 2/zi, 7 zile | | 8-17 ani: 500 mg la 6 ore, 7 zile | 6 - 11 ani: 480 mg x 2/zi, 7 zile |
| | 12-19 kg: 125 mg x 2/zi, 7 zile | | | 12-17 ani: 960 mg x 2/zi, 7 zile |
| | 20-29 kg: 187,5 mg x 2/zi, 7 zile | | | |
| | 30-40 kg: 250 mg x 2/zi, 7 zile | | | |
| | 12-17 ani: 500 mg x 2/zi, 7 zile | | | |
| Adulți | 500 mg x 2/zi, 7 zile | 500 mg/zi, 1/zi, 3 zile | 500 mg la 6 ore, 7 zile | 960 mg x 2/zi, 7 zile |
| Gravide | Nerecomandată | Nerecomandată | De preferat | Contraindicat |

*dozele pot fi dublate în infecțiile severe

**în cazul în care macrolidele sunt contraindicate sau netolerate

Sursa: PHE - Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England

Tabelul 2. Schema de vaccinare în România (adaptat după 16)

| Vârsta recomandată* | Tipul de vaccinare | Comentarii |
|---------------------|---|--------------------|
| primele 24 de ore | Vaccin hepatitic B (Hep B)** | în maternitate |
| 7-12 zile | Vaccin de tip Calmette Guérin (BCG) | în maternitate |
| 2 luni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) Vaccin pneumococic conjugat | medicul de familie |
| 4 luni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) Vaccin pneumococic conjugat | medicul de familie |
| 11 luni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) Vaccin pneumococic conjugat | medicul de familie |
| 12 luni | Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) | medicul de familie |
| 5 ani | Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) | medicul de familie |
| 5-6 ani | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic (DTPa-VPI) | medicul de familie |
| 14 ani | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular pentru adulți (DTPa) | medicul de familie |

NOTE:

* Vaccinarea copiilor abandonați în unitățile sanitare cu paturi se realizează la vârstele recomandate în Calendarul național de vaccinare sau, după caz, la alte vârste, în funcție de starea de sănătate a acestora

** În situația în care vaccinul hepatitic B nu este disponibil pentru administrare în primele 24 de ore de la naștere, copiii născuți din mame AgHBs pozitive li se va aplica temporar următoarea schemă de vaccinare:

| Vârsta recomandată | Tipul de vaccinare | Comentarii |
|------------------------------|---|--------------------|
| 6 săptămâni | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) doza I | medicul de familie |
| 30 de zile de la prima doză | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) doza a II-a | medicul de familie |
| 30 de zile de la a doua doză | Vaccin diftero-tetano-pertussis acelular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep. B) doza a III-a | medicul de familie |

șase săptămâni și șase ani (1,3,7-9). Formularea pentru adolescenți și pentru adulți este Tdap, cu un conținut mai mic de componentă pertussis și anatoxină difterică (1,3,10,11). Aceasta este indicată pentru profilaxia persoanelor între 10 și 64 de ani (1).

Schema de vaccinare (16) este prezentată în tabelul 2.

CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți sau după o administrare precedentă de vaccinuri difteric, tetanic, pertussis. Vaccinarea este contraindicată sugărilor cu antecedente de encefalopatie de etiologie necunoscută, apărută în primele șapte 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. Vaccinarea trebuie amânată în rândul persoanelor cu boli acute febrile severe. Prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare (1,7-9).

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 mai mare de 40°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 mai mult de 3 ore, apărut în primele 48 de ore de la vaccinare; convulsii însoțite sau nu de febră, apărute în primele trei zile de la vaccinare (1,7-9);
- pot fi unele circumstanțe, ca de exemplu incidența mare a tusei convulsive, în care beneficiul potențial depășește riscul posibil (1,7-9). 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 (1,7-9).

REAȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate vaccinurile injectabile, vaccinarea poate provoca reacții locale: durere, roșeață, edem local, acestea fiind raportate în 20-40% dintre cazuri după primele trei 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 (1,7-9).

RECOMANDĂRI VACCINARE

OMS recomandă administrarea universală a trei doze primare de DTaP, la interval de patru-opt săptămâni. Toți copiii, inclusiv cei HIV pozitiv, trebuie imunizați împotriva infecției cu *B. pertussis*. A patra doză trebuie administrată la interval minimum șase luni față de seria primară, între 1-6 ani (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 5-6 ani (11). Vaccinul se administrează intramuscular. Vaccinul trebuie transportat și păstrat la 2-8°C (1,3,7-9).

PROBLEME ACTUALE

Infecția cu *Bordetellei pertussis* poate afecta pacienți de orice vârstă. Există un număr tot mai mare de adulți și adolescenți care sunt diagnosticați cu infecție produsă de *Bordetella pertussis*. În prezent, grupele de vârstă cu cele mai multe cazuri de tuse convulsivă diagnosticate, sunt sugarii sub un an și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 20 de ani (15). Toți cei care nu sunt vaccinați împotriva *Bordetellei pertussis* cu numărul recomandat de doze de vaccin, sunt expuși riscului de infectare, indiferent de vârstă.

Spre deosebire de alte boli infecto-contagioase, precum varicela și rujeola, este posibil ca infecția cu *Bordetella pertussis* să infecteze o persoană de mai multe ori pe parcursul vieții, deoarece anticorpii care se dezvoltă după infecție sau după imunizare nu persistă timp îndelungat (15). Ca urmare a infecțiilor frecvente la adolescenții și adulții cu risc crescut de a disemina infecția 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). ■

Bibliografie

4. Pink Book, 12 edition, 2011
5. Annual epidemiological report 2011, Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data, www.ecdc.europa.eu
6. Pertussis vaccines: WHO position paper, Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 1ST october 2010, 85th year/ 1ER october 2010, 85e annee no. 40, 2010, 85, 385-400, <http://www.who.int/wer>
7. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls
8. Analiza epidemiologică descriptivă a cazurilor de tuse convulsivă intrate în sistemul de supraveghere în anul 2011, Dr. Odette Nicolae, CNSCBT, 2012
9. Bar-On E.S., Goldberg E., Fraser A., Vidal I., Hellmann S., Leibovici L., Combined DTP-HBV and 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
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. Rezumatul caracteristicilor produsului Adacel, august 2010
14. Boostrix-IPV combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dtpa) and inactivated poliovirus vaccine, <http://www.betterhealth.vic.gov.au/bhcv2/bhcmcd.nsf/pages/gwcbosip/File/gwcbosip.pdf>, descărcat iunie 2012
15. 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
16. 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
17. <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/>
18. ECDC: Disease factsheet about pertussis, 1st February 2022
19. Calendarul Național de Vaccinare 2022 (MS)
20. Recomandări vaccinale în pediatrie, 2012, Editura Amaltea
21. CDC: Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis) 2020 Case Definition
22. Institutul Național de Sănătate publică: Metodologia de supraveghere a tusei convulsive; Actualizare 11/02/2020

Poliomielita

Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

Poliomielita este o boală infecțioasă acută, specific umană, cu contagiozitate foarte mare, determinată de virusurile poliomielitice antigenic distincte, serotipurile 1, 2, 3. Această afecțiune, severă prin sechelele pe care le determină, poate evolua sub patru forme clinice: asimptomatică (în 90-95% dintre cazuri), boală minoră (poliomielita abortivă), poliomieliita nonparalitică (meningita aseptică) și poliomieliita paralitică (boala majoră) (1,2). Denumirea bolii își are originea în greaca veche făcând referire la *polio* (substanța cenușie) și *mielitis* (inflamația măduvei spinării) (3).

ETIOLOGIE

Virusurile polio sunt virusuri cu genom ARN, monocatenar, nonenvelopate, ce fac parte din familia *Picornaviridae*, genul *Enterovirus*, specia *Enterovirus C*, care cuprinde trei serotipuri antigenic distincte (1, 2, 3), dar toate trei au în proporție de 79% nucleotide identice (9,15), cu patogenitate diferită. Însă, imunitatea dobândită în urma infecției cu un serotip nu oferă imunitate pentru celelalte serotipuri (4-6,17).

- Serotipul 1 (tulpina Brunhilde) determină cel mai frecvent epidemii (3,7);
- Serotipul 2 (tulpina Lansing) cel mai antigenic serotip și cel mai ușor de eradicat, determină mai frecvent forme subclinice de boală. Nu au mai fost raportate cazuri cu virus sălbatic din 1999 (3,7);
- Serotipul 3 (tulpina Leon) – ultimul caz a fost raportat în 2013 (3,7).

Ca morfologie, virusul polio este mic, cu un diametru de 30 nm, formă icosaedrică (20 de fețe triunghiulare și 12 colțuri), neîncapsulat. Conține o capsidă formată din 60 de subunități structurale, fiecare subunitate fiind alcătuită din patru proteine structurale VP1, VP2, VP3 și VP4, iar ARN-ul genomic este linear, unicatenar, nesegmentat, cu o lungime de 7.440-7.500 de nucleotide (8,9,10). Virusul polio poate suferi mutații multiple în timpul replicării (9).

Este stabil și poate fi stocat la -20°C timp nelimitat, dar este rapid inactivat de clor, formaldehidă, raze ultraviolete (4). Își păstrează infectivitatea câteva zile la temperatura camerei, săptămâni la frigider și nelimitat prin congelare la -20°C (4).

A fost pentru prima dată descris în 1789 de Michael Underwood, un pediatru englez, acesta descriind o patologie ce afecta funcția motorie a membrilor inferioare la copil, patologie recunoscută ulterior ca poliomieliita (9).

În 1890, Karl Oscar Medin (pediatru suedez), descrie natura epidemică a poliomielitei (1). În 1949 virusul polio 2 este cultivat in vitro pe țesut embrionar de Enders și colaboratorii săi (1).

EPIDEMIOLOGIE

În prima jumătate a secolului XX, în Emisfera Nordică au fost înregistrate epidemii vara și toamna, în zonele temperate din SUA, unde se atinge în 1952 un vârf de peste 21.000 de cazuri de forme paralitice de boală (4). În 1955, după introducerea vaccinului poliomielitit inactivat (VPI), s-a înregistrat

o scădere dramatică a cazurilor de forme paralitice (4). În anul 1962 este introdus vaccinul poliomielitit oral (VPO) (1).

Odată cu introducerea vaccinării în 1955, incidența bolii a scăzut dramatic, ultimul caz de poliomieliita determinat de virus sălbatic fiind descris în SUA în anul 1979 (3,4), iar pe continentul american în anul 1991 (4).

Programul Global de Eradicare a Poliomielitei a redus cu peste 99% incidența acestei afecțiuni din anul 1988, de la 350.000 de cazuri estimate până la 1.352 de cazuri de poliomieliita raportate în anul 2010 (21), iar în anul 2019 au fost raportate doar 125 de cazuri de poliomieliita cu virus sălbatic (4).

- În anul 1992 a fost raportat ultimul caz de poliomieliita din România (11);
- În anul 1997 reintră în schema de vaccinare vaccinul poliomielitit inactivat (VPI) cu administrare injectabilă, alături de vaccinul poliomielitit oral (VPO) (4);
- În anul 2000 este utilizat exclusiv vaccinul poliomielitit inactivat (VPI) în SUA;
- În anul 2009 este introdus în calendarul de vaccinare din România vaccinul inactivat (VPI) (11,12);
- În anul 2015 Programul Global de Eradicare a Poliomielitei a declarat eradicarea virusului poliomielitit sălbatic tip 2 (4);
- În anul 2019 Programul Global de Eradicare a Poliomielitei a declarat eradicarea poliovirusului sălbatic tip 3 (4);
- Vaccinarea suboptimală și campaniile de vaccinare deficiente au dus la reemergența serotipului 2 în anul 2019 (4);
- Tulpinile sălbatice de virus polio continuă să fie prezente în țările în curs de dezvoltare din Africa Subsahariană și Asia de Sud, unde este înregistrată prevalența cea mai mare a bolii (21).

Rezervorul natural, singurul cunoscut, este omul bolnav cu forme clinice simptomatice/asimptomatice. Sursa de infecție este reprezentată frecvent de copiii infectați, de vârstă mică (sub 2 ani), ce au un rol important în transmiterea bolii, dar și de copiii cu forme inaparente de boală, în marea majoritate a cazurilor (6,13,17).

Prevalența bolii variază în funcție de sezon, climă, vârstă și nivel socioeconomic (10). Infecția cu virusurile polio este specifică sezonului cald în zonele temperate (vara și toamna), iar în zonele tropicale și subtropicale pot apărea cazuri tot timpul anului (9,17).

Poliomieliita se transmite prin contact direct cu virusurile polio, pe cale fecal-orală, dar și aerogen prin picăturile Flugge, deoarece virusul este prezent în secrețiile nazofaringiene (4,6,10,13). O altă modalitate de transmitere este contactul indirect prin vehicularea virusului la distanță prin praf, ingestia de alimente și apă contaminate cu materii fecale sau contactul cu obiecte contaminate (6,13).

Perioada de contagiozitate este maximă în primele zece zile; virusul polio se elimină prin secrețiile nazofaringiene timp de 1-2 săptămâni, iar prin materiile fecale timp de 2-6 săptămâni, chiar până la 4-6 luni de la debutul bolii (5,6,13). Receptivitatea la poliomieliita este generală, practic orice persoană neimunizată sau imunizată parțial poate contacta această afecțiune (13).

Boala determină o imunitate durabilă, specifică pentru virusul polio care a determinat infecția.

PATOGENIE

Virusul polio pătrunde în organism pe cale orală și se replică în faringe și în intestin, putând fi izolat atât de la pacienții simptomatici cât și de la persoanele asimptomatice, virusul persistând în fecale pentru o perioadă mai lungă de timp (mai mult de o lună) (10). Acest stadiu intestinal al infecției ce corespunde formelor clinice inaparente, poate determina o imunizare ocultă (13). Invadarea țesutului limfoid local se produce în timpul replicării la nivel intestinal, virusul putând intra, de asemenea, în fluxul sangvin (stadiul de viremie) infectând astfel celulele sistemului nervos central (4) (stadiul de invazie a SNC în 1-2% dintre cazuri), cu distrugerea neuronilor motori din cornul anterior al măduvei spinării și paralizie (4,13). Virusul poate afecta mai rar scoarța cerebrală, talamusul sau trunchiul cerebral (4).

Conform raportărilor OMS, una din 200 de infecții determină paralizie ireversibilă, de obicei la nivelul membrelor inferioare, iar 5-10% dintre acestea determină paralizia mușchilor respiratori și deces (14). După introducerea vaccinării la nivel global, în multe țări boala a fost eradicată, însă mai există regiuni unde transmiterea bolii nu a fost niciodată întreruptă (Afghanistan, Nigeria, Pakistan) (10,15,16).

Factorii de risc pentru boală sunt: vârsta mică, sexul masculin la copii și sexul feminin la adulți, deficitul imun, sarcina, tonsilectomia, traumatismele la nivelul membrelor inferioare (până la o lună anterior infecției), exercițiile fizice intense, igiena precară (10,17,18).

Boala paralică poate fi determinată de virusurile polio sălbatice sau de poliovirusurile derivate din vaccin, în absența unui răspuns imun adecvat. Poliomielita paralică asociată vaccinării antipolio poate apărea la copiii vaccinați cu vaccin poliomieltic oral (VPO) sau la contactii lor apropiați, mai predispuși fiind cei cu deficit imun umoral înăscut (15). Riscul de apariție este excepțional. Vaccinul VPI nu prezintă acest efect advers major deoarece conține virus viu inactivat (21).

TABLOUL CLINIC

Într-o proporție de 90-95% boala evoluează asimptomatic sau cu semne nespecifice, diagnosticul fiind stabilit prin izolarea virusului în faringe, materii fecale sau prin creșterea titrului de anticorpi în dinamică (1,15).

Se cunosc patru forme clinice de boală (1,15):

- Boala inaparentă (72%);
- Boala minoră (24%);
- Poliomielita nonparalitică (meningita aseptică, 1-5%);
- Poliomielita paralică (boala majoră) (1%).

Perioada de incubație pentru formele nonparalitice este de 3-6 zile, iar pentru formele paralitice este în medie de 7-21 de zile (cu o variație de la 3 până la 35 de zile) (15).

Boala minoră este o formă ușoară de boală caracterizată prin simptome nespecifice: febră, astenie, disfație, anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, cefalee, iritabilitate, somnolență, mialgii; fără modificări semnificative la examenul fizic. Rezoluția simptomatologiei are loc după 24-72 de ore (1,13,15,17). Între 3 și 5% dintre cazuri au manifestări nespecifice, cu absența semnelor de afectare neurologică și conturează tabloul clinic al formelor abortive de poliomielită ce reproduc doar simptomatologia bolii minore (4,17).

Poliomielita nonparalitică (meningita aseptică) debutează cu stare de rău, astenie fizică, urmate de febră, cefalee, mialgii, uneori hiperestezii/parestezii, apoi se instalează semnele de iritație meningească (rigiditate nucală și spinală) însoțite de febră înaltă, peste 39°C (1). Inconstant mai pot fi prezente: anorexia, greața, vărsăturile, tulburările de tranzit intestinal (constipație sau diaree) (1). De obicei, între simptomatologia specifică bolii minore și meningita aseptică sau boala majoră paralică există un interval liber de aparentă remisiune a bolii de 1-3 zile (1,15,17,19).

La examenul fizic se evidențiază semne de iritație meningească pozitive și modificări ale reflexelor. Copilul adoptă uneori poziția trepidului. Modificarea reflexelor superficiale și profunde preced instalarea slăbiciunii musculare. Primele reflexe diminuate sunt cele superficiale (reflexul cremasterian, abdominal). Modificarea reflexelor profunde osteotendinoase (accentuate sau diminuate) urmează la 8-24 de ore după afectarea reflexelor superficiale și anunță instalarea paraliziei membrelor inferioare (1).

Examenul LCR evidențiază modificări specifice meningitei aseptice: pleiocitoză (20-300 de elemente) cu predominanța limfocitelor, glicorahie normală, proteinorahie normală sau ușor crescută. Dacă puncția lombară se efectuează chiar la debutul bolii pot predomina polimorfonuclearele în LCR (1).

Dacă boala nu evoluează spre forma paralică, temperatura se normalizează, se remit semnele clinice de iritație meningească, cu evoluție favorabilă în 3-10 zile (1).

Poliomielita paralică (boala majoră) este cea mai severă formă de manifestare a infecției cu virusul polio (sub 1% dintre cazuri). Este precedată de simptomele bolii minore (simptome nespecifice), urmate de un interval liber asimptomatic, ulterior cu reapariția febrei și instalarea paraliziei flasce, asimetrice, progresive, cu afectare predominant proximală, membrele inferioare fiind mai sever afectate comparativ cu membrele superioare (1,4,15,18). Paraliziiile nu sunt de obicei însoțite de afectare senzorială sau cognitivă. Manifestările neurologice apar la 1-10 zile după perioada prodromală, au caracter evolutiv timp de aproximativ trei zile, fără a mai progresa în general după remiterea febrei, urmând o perioadă în platou cu durată de aproximativ câteva săptămâni. Urmează perioada de recuperare a forței musculare (50% dintre cazuri în primele trei luni) (13), recuperare, care poate fi completă, rămânând permanente deficiturile neurologice cu durată de peste un an (21).

În funcție de afectarea musculaturii se descriu formele: spinale (implicarea musculaturii scheletale), bulbare (afectarea nervilor cranieni cu implicarea musculaturii faciale, orofaringiene și respiratorii) sau bulbospinale (afectarea atât a funcției motorii, cât și a nervilor cranieni) (1,2,4,15).

Forma bulbară se caracterizează prin afectarea nervilor cranieni cu sau fără afectarea centrilor vitali, afectarea senzoriului (pacienții sunt agitați, cu delir, uneori comatoși). Nervul vag este cel mai frecvent afectat, cu paralizia vălului palatin și afectarea corzilor vocale, cu tulburări de deglutiție și fonație. Paralizia facială este mai rară și este de obicei asimetrică (1,18).

Forma encefalică afectează mai frecvent sugarii și se manifestă clinic prin afectarea senzoriului: iritabilitate, agitație, somnolență, tremor grosier, paralizii de tip spastic prin afectarea neuronilor motori (1,18).

Cea mai frecventă complicație este insuficiența respiratorie acută. Semnele de insuficiență respiratorie pot apărea

atât în forma spinală, cât și în forma bulbară sau bulbos-pinală, mecanismul fiind diferit (1). În forma spinală pură, insuficiența respiratorie acută este indusă de slăbiciunea și paralizia musculaturii respiratorii (diafragm și mușchii intercostali) fără implicarea centrilor respiratori, fiind afectată măduva cervicală și toracală. Clinic se manifestă prin anxietate, polipnee, respirație paradoxală de tip abdominal, incapacitatea de a tuși sau strănuta profund, bătăi ale aripilor nazale, vorbire sacadată, imobilitatea spațiilor intercostale segmental, unilateral sau bilateral (1). În forma bulbară pură cu insuficiență respiratorie acută sunt afectați nervii cranieni, perechea IX, X, XII, ducând la paralizia faringelui, laringelui și a limbii, cu obstrucția căilor respiratorii. În forma bulbară pot fi afectați și centrii vitali responsabili de respirație, circulație și termoreglare (1). Clinic se manifestă prin voce nazonată, disfagie, hipersalivație cu scurgerea salivei nazal, consecință a paraliziei de vâl palatin, devierea palatului, uvulei sau limbii, tulburări de respirație, tulburări de ritm cardiac, tensiune arterială sau de termoreglare, prin afectarea substanței reticulate, disfonie/afonie prin paralizia corzilor vocale cu risc de asfixie ceea ce impune traheostomie de urgență (1).

Alte complicații determinate de poliomielita sunt: miocardita, dilatația gastrică, ileusul paralytic, retenția acută de urină, infecțiile urinare de cateter, pneumoniile de aspirație, atelectazia (1). Mortalitatea este de 3-5% la copii, 15-30% la adolescenți și adulți, ajungând până la 25-75% în formele bulbare (4).

Sindromul post poliomielită (SPP): apare la distanță de 25-40 de ani după boala acută la pacienții complet sau parțial recuperați motor (în 20-30% dintre cazuri) și se manifestă clinic prin slăbiciune musculară nou instalată, mialgii, atrofie musculară și astenie, uneori asociind și semne de afectare bulbară sau substanță reticulată: tulburări de deglutiție, tulburări respiratorii, tulburări de termoreglare sau somn. De obicei sunt afectate aceleași grupe de mușchi care au fost implicate în episodul acut, dar pot apărea și paralizii noi. Mecanismul patogenetic nu este pe deplin cunoscut, însă nu este infecțios, pacientul nefiind contagios (2,16,18). A fost prima dată descris de Raymond în 1875, iar termenul de sindrom post polio a fost introdus de Halstead în 1985. Diagnosticul de SPP este unul de excludere (12).

Criterii de diagnostic March of Dimens (2000) (12,20):

- Criteriu obligatoriu: debut progresiv sau brusc al slăbiciunii musculare neurogene ce persistă pentru cel puțin un an;
- Istoric documentat de poliomielită formă paralytică, cu semne de denervare și reinervare pe electromiografie;
- Recuperare completă sau parțială după poliomielită forma paralytică urmată de un interval de cel puțin 15 ani de funcție neuromotorie stabilă;
- Slăbiciune musculară la grupele de mușchi afectate anterior sau la alte grupe de mușchi, atrofii musculare noi, impotență funcțională, astenie, mialgii, artralgii, tulburări de termoreglare cu intoleranță la frig;
- Lipsa altui diagnostic medical care să explice simptomatologia.

Nu există un tratament curativ. Se recomandă kinetoterapia, utilizarea de orteze sau alte device-uri, schimbarea stilului de viață, suport psihologic (20).

DIAGNOSTIC POZITIV

Suspiciunea de poliomielită se bazează pe semnele clinice de paralyzie flasca acută (PAF). OMS definește PAF ca fiind orice caz de paralyzie flasca cu debut acut, la un copil cu vârsta mai mică de 15 ani sau poliomielită suspectată la orice vârstă (18).

Criteriile de diagnostic pozitiv sunt: criteriile epidemiologice privind statusul vaccinal al persoanei respective (nevaccinată sau cu schemă de vaccinare incompletă), contactul cu o persoană bolnavă sau vaccinată recent cu vaccin polio oral (VPO), istoric de călătorie în țară endemică încă pentru poliomielită, criteriile clinice și confirmarea de laborator (13).

Teste de laborator:

Izolarea virusului polio în cultură sau prin tehnici moleculare RT-PCR în LCR – metoda gold standard (16). Virusul este cel mai frecvent izolat din faringe și din materiile fecale, mai rar în urină și LCR. Se recomandă recoltarea a două sau mai multe probe din exsudat faringian și materii fecale, la interval de 24 de ore, în primele 14 zile de la debut, la orice caz suspect de poliomielită formă paralytică (18). În centrele de referință se pot efectua teste genetice suplimentare care pot fi necesare pentru a determina dacă este virus sălbatic sau de natură vaccinală (21).

În materiile fecale virusul poate persista până la opt săptămâni, însă poate fi excretat intermitent. Un rezultat negativ nu exclude infecția. La recipientii vaccinați cu VPO, virusul poate fi excretat timp de șase săptămâni sau mai mult (1,15,16).

Diagnosticul serologic presupune recoltarea unor seruri pereche (în faza acută și în faza de convalescență) pentru a demonstra creșterea în dinamică de patru ori a titrului de anticorpi neutralizanți.

Două probe negative exclud diagnosticul de poliomielită (4). Anticorpii neutralizanți sunt specifici de tip, dar nu pot face diferența între virusul sălbatic și virusul vaccinal (16,18).

TRATAMENT

Nu există terapie antivirală specifică pentru această afecțiune, vaccinarea este cea mai eficientă metodă de prevenție a bolii (6). Terapia este simptomatică și suportivă, precum și terapia de recuperare neuromotorie a sechelelor determinate de boală (13).

PROFILAXIE

Există două tipuri de vaccinuri: vaccinul poliomielitit oral (VPO) care este un vaccin viu atenuat (tulpina Sabin) și vaccinul poliomielitit injectabil (VPI) care este un vaccin inactivat (tulpina Salk). Acestea sunt utilizate cu scopul de a avea cea mai bună protecție posibilă în funcție de contextul epidemiologic local, conform programului național de vaccinare al fiecărei țări (4).

VPO și VPI sunt vaccinuri trivalente, ce asigură protecție împotriva celor trei tipuri de virusuri polio; în prezent VPI este utilizat în schemele din Programele Naționale de Imunizare aproape în exclusivitate, cu excepția țărilor unde poliomielita este încă endemică (13). VPO determină o imunitate locală la poarta de intrare gastrointestinală și imunitate sistemică, cu imunogenicitate superioară vaccinului poliomielitit inactivat, cu administrare injectabilă (4,13). Rămâne încă utilizat în schemele de vaccinare în țările endemice

pentru poliomielită, cu administrarea unei doze de VPO în vederea asigurării imunității locale, digestive, la poarta de intrare (4,13). Virusul viu atenuat din vaccin se elimină prin materiile fecale ale persoanei vaccinate, poate infecta persoanele neimunizate, virusul își poate relua virulența prin pasajele de la o persoană la alta datorită mutațiilor suferite, însă riscul de apariție a formei paralizante de poliomielită postvaccinală este excepțional, de 0,2-1 cazuri la un milion de doze de vaccin administrate (4,13).

După o serie primară de trei doze, peste 99% dintre persoanele imunizate dezvoltă anticorpi în titru protector atât după VPO cât și după VPI (4).

Conform datelor raportate de Centrul Național de Control al Bolilor Transmisibile în România, vaccinarea împotriva poliomielitei a fost introdusă în Programul Național de Vaccinare în anul 1956. Vaccinul poliomielitit oral (VPO) s-a administrat în România până în anul 2008, ulterior a fost înlocuit cu vaccinul poliomielitit inactivat (VPI), cu administrare injectabilă, intramusculară din anul 2009 (6,21).

Vaccinul VPI este un vaccin sigur, cu eficiență crescută în asigurarea imunității specifice și a protecției împotriva poliomielitei paralizante (4).

Vaccinul VPI este în prezent disponibil sub forma vaccinurilor combinate polivalente (3-6 valențe vaccinale) (13).

Contraindicații și precauții la vaccinare

Istoric de reacție alergică severă la una dintre componentele vaccinului; alergii la streptomycină, neomicină, polimixina B. O precauție la vaccinare este considerată boala acută moderată sau severă. Nu se administrează sub vârsta de șase săptămâni (4).

Contraindicațiile vaccinurilor combinate ce conțin componenta IPV cuprind contraindicațiile pentru celelalte componente antigenice asociate (DTPa, Hep B) (4).

Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele locale: dureri, indurație, eritem local, iar dintre reacțiile sistemice mai frecvent raportate sunt: febra, somnolența, agitația, plânsul (4). Sunt extrem de rare reacțiile sistemice grave, de tipul anafilaxiei (4).

RECOMANDĂRI

În România, în conformitate cu Calendarul Național de Vaccinare, schema de imunizare primară împotriva poliomielitei la copii se efectuează cu vaccin hexavalent (DTPa-HBV-IPV/Hib), cu administrare intramusculară, la vârsta de 2-4-11 luni și rapel la vârsta de 5-6 ani cu vaccin tetravalent (DTPa-IPV) (13, 22). (vezi capitolul „Vaccinuri combinate”)

În situația apariției unui focar de poliomielită într-o colectivitate sau zonă, indicațiile de vaccinare se adresează către toată populația receptivă, atât copii cât și adulți (13). Persoanele care călătoresc în zonele endemice și au schema de vaccinare completă, vor efectua un singur rapel (13).

CDC recomandă vaccinarea a adulților neimunizați anterior împotriva poliomielitei sau care au status vaccinal necunoscut sau sunt cu schemă de vaccinare incompletă și călătoresc în zonele endemice: două doze de IPV administrate la un interval de 4-8 săptămâni, urmate de a treia administrare după 6-12 luni (21).

Recomandările OMS sunt de vaccinare a tuturor copiilor la nivel mondial și de menținere a acoperirii vaccinale la un nivel ridicat (13,14). OMS recomandă continuarea vaccinării antipoliomielitice la nivel global având în vedere faptul că mai sunt țări unde se înregistrează cazuri de poliomielită cu virus sălbatic (13,14). ■

Bibliografie

1. James D Cherry, Paul Krogstad, Cap. 166 Enteroviruses, Parechoviruses, and Saffold viruses, in Feigin, R. D. „Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, Volume 1” (2010):1499-1542
2. Cohen, Jonathan, William G. Powderly, and Steven M. Opal. Infectious diseases. Elsevier Health Sciences, 2016, pag. 1528-1538
3. Wright, William F., ed. Essentials of clinical infectious diseases. Springer Publishing Company, 2018, pag 423-424
4. Hall, Elisha, et al. „Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.”Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Foundation. Retrieved January 4 (2021): 2022 <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/polio.html>- accesat dec 2022
5. Kalenic, Smilja. „Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics Manual of Childhood Infections The Blue Book.” International Journal of Infection Control 12.4 (2016), chapter 97, pag. 678-682
6. CNSCBT, Metodologia de supraveghere a paraliziei acute flasce, <https://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/paf/458-metodologia-de-supraveghere-a-paraliziei-acute-flasce-si-de-mediul/file>. Accesat 20 decembrie 2022
7. Apurba Sankar Sastry, Sandhya Bhat K, Cap 4.4 Adenoviruses, Picornaviruses and rabies viruses, in Review of Microbiology and Immunology 6th edition 2018, pag. 353-357
8. Jose R. Romero, John E Modlin Chapter 107 Poliovirus, in Bennett, John E., Raphael Dolin, and Martin J. Blaser. Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials E-Book. Elsevier Health Sciences, 2016, pag. 237-238
9. Sarah S Long, Charles G Prober, Marc Fisher Cap. 235 Poliovirus in Long, Sarah S., Charles G. Prober, and Marc Fischer. Principles and practice of pediatric infectious diseases E-Book. Elsevier Health Sciences, 2022
10. Clinical Infectious Diseases, Second Edition. Edited by David Schlossberg 2015. Chapter 184, Enteroviruses Michael N Oxnan
11. Daniela Pițigoi, Constantin Ciufec, Cronologia eradicării poliomielitei în România, Viața medicală nr. 32/27.08.2012
12. European Journal of Neurology EFNS Guideline on diagnosis and management of post polio syndrome. Report of on EFNS task force. E Farbu, N E Ghilhus, M P Barnes, K Borg, M De Visser, A Driessen, R Howard, F Noilet, J Opara, E Stalberg 20 July 2006
13. Monica Luminița Luminos, Boli infecțioase – curs pentru studenți și medici rezidenți, Vol. 1, Ed. Universitară “Carol Davila”, București, 2019, cap 29, pag. 289-296
14. WHO, Poliomyelitis, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>, accesat 14 decembrie 2022
15. Carol J Baker, Cap 109 Poliovirus infection, in Red Book, Atlas of Pediatric Infectious Diseases 3th edition, 2017, pag. 476-480
16. Estee Torok, Ed Moran, Fiona Cooke, Cap 8 Viruses, in Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology, second edition, 2017, pag 445-448
17. M. Chiotan, Boli infecțioase, Editura National, București, 2006, Capitolul 39: Poliomielita, pag 286- 297
18. Chris Anna M Mink Chapter 7 Poliomyelitis (Polio) and Poliovirus, in Netter's infectious diseases Eleine C, Jong. Dennis L. Stevens, 2016, pag. 29-33
19. Kenneth J Ryan, C George Ray, Cap 36 Enteroviruses, in Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases, 4th edition, 2004, pag. 531- 539
20. Orphanet Encyclopedia Noilet Frans, Post-polio syndrome, January 2003
21. Adriana Hristea, Adrian Streinu- Cercel, Bolile Infecțioase asociate călătoriilor internaționale, Editura Medicală, 2010, Poliomielita, pag 59-62
22. <https://www.cnscbt.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare/file>

Haemophilus influenzae

Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) este un cocobacil mic (0,3-1 μm), Gram-negativ, facultativ anaerob, capnofil, pleiomorf, care face parte din familia *Pasteurellaceae* (1,3,7,8). În mod natural colonizează tractul respirator la om, putând determina infecții invazive severe în rândul sugarilor și persoanelor imunosupresate, infecții care pot fi prevenite prin vaccinare (1-5,11). Anterior vaccinării, *H. influenzae* a reprezentat principala cauză a meningitei bacteriene și a altor boli invazive la copiii cu vârsta sub 5 ani și în special la sugari (1,3,5,6,11).

AGENTUL ETIOLOGIC

H. influenzae a fost prima dată descris de Richard Pfeiffer în 1892, în timpul unei epidemii de gripă, când a găsit această bacterie în sputa pacienților și a asociat-o cu simptomatologia gripei (2,3,7). În 1920, Charles Edward Winslow i-a dat denumirea de *Haemophilus* (5), iar în 1930 Margaret Pitman a demonstrat că poate fi izolat sub formă încapsulată (tipabilă) sau neîncapsulată (netipabilă) și că anticorpii împotriva antigenelor capsulare Hib oferă protecție împotriva infecției letale la iepuri, această observație conducând la obținerea antiserurilor prin imunizarea cailor și iepurilor și utilizarea lor ca primă linie de tratament a meningitei cu Hib la copii (2,5,7).

Poate fi cultivat pe mediu de cultură agar-chocolat îmbogățit cu factori eritrocitari: factorul X-hematina (necesar pentru sinteza unor enzime respiratorii ce conțin fier) și factorul V-nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NAD-P), necesar în procesele de oxidoreducere ale metabolismului (1,3,5,6,8). În funcție de prezența capsulei de polizaharide se clasifică în două tipuri: încapsulați și neîncapsulați (1,3,5,7,9). *H. influenzae* încapsulați se împart în șase serotipuri (a-f), serotipul b (Hib) având cea mai mare virulență și importanță patogenică la om. De asemenea, serotipurile e și f pot provoca infecții severe. Serotipurile sunt identificate pe baza reacției de aglutinare la serul specific (1,3,5,6). La exterior Hib este compus dintr-un polizaharid cu rol antigenic, poliribozil-ribitol-fosfat (PRP), acesta fiind factorul de virulență (1,2,3,7). Tulpinile nontipabile au fost izolate din secrețiile bronșice (3,5). În funcție de anumite reacții biochimice, *H. influenzae* se clasifică în șase biotipuri, de la I la VI. Biotipul I determină de obicei pneumonie. Infecțiile genitale, sepsisul neonatal sau sepsisul puerperal sunt produse de biotipul IV. Biotipul III (*H. influenzae aegyptius*) este o cauză de conjunctivită acută (1,8). Peste 95% dintre bolile invazive la copil și peste 50% la adult (meningită, sepsis, artrită septică, pneumonie, epiglotită, celulită, bacteriemie) erau provocate de tipul b, anterior introducerii vaccinării. În țările cu rată de vaccinare crescută cu vaccin Hib conjugat, boala invazivă cu Hib este rară, însă este prevalentă în zonele unde nu a fost introdusă vaccinarea (5).

H. influenzae neîncapsulați numiți și nontipabili (HINT) determină otită medie acută, sinuzită, conjunctivită la copil, precum și exacerbară BPOC la adulți (1,2,3,5,6,9). În era post vaccinare împotriva Hib a crescut incidența bolii invazive provocate de *H. Influenzae* subtipurile a, e, f (1,2,3,6,7), în special la persoanele cu factori de risc asociați (3,5,10).

EPIDEMIOLOGIE

Bolnavii sau purtătorii asimptomatici sunt surse de agent patogen, acesta neputând supraviețui pe suprafețe sau în mediu, omul fiind singurul rezervor cunoscut al infecției. Transmiterea se face pe cale respiratorie, prin picăturile Flugge (1,2,3,6,7).

H. influenzae poate coloniza nazofaringele luni de zile fără să dea simptomatologie.

HINT începe să colonizeze tractul respirator încă din primul an de viață, fiind comun întâlnit în perioada copilăriei, cu scăderea ratei colonizării la adulți (1,3,6). Aproximativ 20-80% dintre indivizii sănătoși pot fi colonizați cu HINT și 5-10% cu tulpini capsulate, dintre care 50% fiind Hib. Colonizarea nazofaringiană este un proces dinamic caracterizat prin turnover rapid al tulpinilor colonizatoare, fiind posibilă colonizarea simultană cu mai multe tulpini (3). Deși potențialul contagios este redus, aglomerațiile sau contactul strâns cu un bolnav (contact intrafamiliar) pot duce la focare epidemice sau transmitere secundară a infecției (2).

Infecția cu *H. influenzae* este răspândită la nivel mondial și prezintă o sezonabilitate cu două vârfuri, în perioada septembrie-decembrie, respectiv martie-mai (2).

Înainte de introducerea vaccinării, Hib era principala cauză de meningită bacteriană la copiii cu vârsta sub 5 ani, unul din 200 de copii fiind diagnosticat cu boală invazivă Hib. Odată cu introducerea în SUA a vaccinării anti Hib la copil în 1987 și la sugar în 1990, incidența bolii invazive produse de *H. influenzae* tip b a scăzut dramatic anual. În contrast, rata infecțiilor provocate de HINT a crescut (5). Absența dozei booster vaccinale la copilul preșcolar a determinat din nou o creștere a incidenței în anul 1999, cu scăderea acesteia pe toate segmentele de vârstă după introducerea dozei booster, precum și scăderea portajului nazofaringian și diminuarea rezervorului de infecție, asigurând protecție față de boală, inclusiv la persoanele neimunizate, prin imunizarea de turmă (2-5).

Distribuția pe grupe de vârstă diferă în funcție de sindroamele clinice. Meningita acută este mai frecvent întâlnită la grupa de vârstă 6-9 luni, scăzând considerabil după vârsta de 2 ani, celulita Hib afectează sugarii cu vârsta sub un an, epiglotita afectează copiii mai mari de 2 ani. Boala invazivă Hib la adult este rar întâlnită datorită dobândirii în timp a anticorpilor protectori, afectând în schimb adultul imunocompromis (1,3). Boala invazivă se raportează obligatoriu către Departamentele de Sănătate Publică (7,11).

PATOGENIA INFECȚIEI NATURALE

Poarta de intrare a infecției o constituie nazofaringele, bacteria putând traversa epiteliul și endoteliul vascular provocând bacteriemie. La anumite persoane susceptibile, Hib poate cauza boala invazivă prin diseminarea bacteriei pe cale hematogenă către diverse organe și țesuturi considerate sterile, inclusiv meningele. O infecție virală de tract respirator recentă poate constitui un factor favorizant (1,2,5,7,8).

Sensibilitatea la infecție depinde de vârstă, fiind cel mai des întâlnită la sugarii și copiii cu vârsta sub 5 ani. În era prevaccinală, până la 60% dintre cazurile de boală invazivă erau diagnosticate la sugari (5).

Alți factori de risc ce cresc susceptibilitatea pentru infecție invazivă cu Hib sunt: deficitul imune congenitale sau dobândite, bolile maligne, splenectomia, chimioterapia, radioterapia, terapia biologică, siclemia, sexul masculin (2,4).

Constituția genetică a gazdei poate influența de asemenea susceptibilitatea la infecții invazive cu Hib (3). Totodată, Hib prezintă o serie de factori de virulență cu rol important în patogenia bolii invazive; aceștia sunt reprezentați de fimbrii (atașare), proteaza IgA (colonizare) și OMP – proteina membranei exterioare (invazie) (3,5,9).

O protecție pasivă limitată poate fi asigurată de anticorpii materni dobândiți transplacentar sau prin laptele matern, în primele 6 luni de viață. Incidența maximă a infecției invazive cu Hib a fost înregistrată la vârsta de 6-11 luni în perioada prevaccinare, ulterior scăzând probabil prin dobândirea imunității naturale la vârsta de 5-6 ani (în aceeași perioadă) (2). Anticorpii împotriva polizaharidului capsular PRP oferă protecție împotriva bolii invazive (2).

Deși nu se cunoaște pragul de protecție exact al anticorpilor, un titru de 1 μg/ml măsurat la trei săptămâni după vaccinare cu vaccin polizaharidic neconjugat a fost corelat cu protecție pe timp îndelungat împotriva bolii invazive (2,11). Pragul protectiv determinat de vaccinurile polizaharidice conjugate a fost estimat la valoarea de 0,15 μg/ml (2,11). După schema de vaccinare primară cu vaccinurile conjugate Hib, peste 95% dintre sugari dezvoltă anticorpi în titru protector, eficacitatea fiind estimată la 95-100% (2).

TABLOUL CLINIC

Speciile de *H. influenzae* determină o serie de sindroame clinice, în contextul unor infecții invazive sau noninvazive (3,5,6,9).

- **Infecții invazive:** meningita, epiglotita, bacteriemia, artrita septică, pneumonia, celulita (1-3,5,6,9).
- **Infecții non invazive:** otita, sinuzita, conjunctivita, endometrita, exacerbări BPOC. Acestea au ca etiologie HINT (2,3,5,9). La sugarii și copiii mici tulpinile HINT produc cel mai frecvent otită medie acută manifestată clinic prin febră și otalgie, iar la adult produc bronșite, pneumonii, exacerbări BPOC, fiind identificat în spută la aproximativ 50% dintre adulții cu bronșită cronică (3).

Epiglotita

Infecție invazivă localizată, determinată de *H. influenzae* serotip b, care afectează aria supraglotică, inclusiv epiglota, în 60% până la 98% dintre cazuri fiind asociată cu bacteriemie (3,4,7,9). Afectează mai frecvent copiii cu vârsta între 2-7 ani. La sugari are o evoluție rapid progresivă spre insuficiență respiratorie acută (3).

Se caracterizează prin debut brusc, cu febră înaltă, stare toxică, disfagie, voce capitonată, stridor, dispnee, refuzul alimentației, hipersalivație cu scurgerea salivei din gură (3,5,7). Pacientul adoptă poziția de tripod: stă ghemuit în mâini, cu capul înainte și limba protruzionată (3,5,10).

Poate evolua către obstrucția rapidă și severă a căilor respiratorii, cu insuficiență respiratorie acută, ceea ce constituie o urgență în sfera ORL (3,5,9,10).

Pe radiografia regiunii cervicale, în incidența laterală, se evidențiază semnul amprente digitale (epiglota edematiată) (10).

Meningita acută

Meningita acută determinată de Hib, a constituit cea mai comună manifestare a formelor invazive de boală Hib în perioada de dinaintea vaccinării (3,5,9). Invazia meningelui se produce fie prin drenaj limfatic din nazofaringe, fie prin diseminare hematogenă în cazul Hib (3). În rândul adulților majoritatea cazurilor de meningită acută sunt determinate de HINT (3).

Tulpinile nontipabile fiind mai puțin virulente, sunt incapabile să penetreze capilarele, ajungând în meninge prin extensie directă, în context de infecție a sinusurilor sau urechii medii sau posttraumatic.

Tabloul clinic este tipic de meningită acută bacteriană, cu semne de hipertensiune intracraniană, fiind reprezentat de febră înaltă, alterarea stării generale și a statusului mental, cefalee, vărsături, fotofobie, redoare de ceafă, comă. La examenul neurologic sunt prezente semnele de iritație meningeană.

Manifestările clinice la sugar includ: iritabilitate, agitație alternând cu somnolență, vărsături, bombarea fontanelei anterioare, inapetență (1,3,5,7).

Examinarea LCR evidențiază pleiocitoză cu predominanța polimorfonuclearelor, 75% dintre cazuri prezintă hipoglicorahie și 90% au concentrația proteinelor crescută în LCR. Antigenul capsular poate fi identificat în LCR în aproximativ 90% dintre cazuri (3,5).

Este o afecțiune severă, ce poate determina complicații multiple: convulsii, edem cerebral, empiem subdural, infarct cerebral, cerebrită, abces cerebral, SIADH, hidrocefalie și, în rare cazuri, hernieri cerebrale (3). Imagistica cerebrală de tipul CT sau RMN este utilă pentru diagnosticarea complicațiilor sau sechelelor meningitei Hib (3).

Un procent de 15-30% dintre cazuri dezvoltă sechele neurologice (tulburări de limbaj, tulburări de comportament, afectarea vederii, tulburări de motricitate grosieră) și afectarea auzului (1-3).

Rata de deces ajunge la 3-6% chiar dacă terapia a fost instituită prompt (2,3).

Pneumonia acută

Tablou clinic greu de diferențiat față de alte pneumonii bacteriene. Se caracterizează prin febră înaltă, alterarea stării generale, tuse productivă cu expectorație purulentă, dispnee, durere toracică, uneori semne digestive (diaree, dureri abdominale) (3,5,10). În 50% dintre cazuri se însoțește de revărsat pleural și aproape un sfert dintre pacienți au și afectare meningeană (10).

Din punct de vedere radiologic, pneumonia poate fi segmentară, lobară, interstițială, difuză sau poate fi însoțită de empiem sau pericardită. Pneumatocelele sunt rar relatate (1,3,4).

Hemocultura, culturile din lichidul pleural, aspiratul bronșic sunt pozitive în 70-90% dintre cazuri (3).

O complicație o constituie pericardita, prin răspândirea infecției prin contiguitate la pericard (10).

În țările în curs de dezvoltare atât pneumonia Hib, cât și pneumonia produsă de HINT constituie încă o povară prin morbiditatea și mortalitatea semnificativă (3).

Bacteriemia ocultă și sepsisul

Înainte de instituirea vaccinării, Hib a constituit a doua cauză principală de bacteriemie ocultă și sepsis la copilul febril, cu vârsta cuprinsă între 6 și 36 de luni, după *Streptococcus pneumoniae* (3,5).

Reprezintă o formă extrem de severă a infecției invazive cu Hib, determinată de diseminarea bacteriei în sânge, cu sau fără implicarea unuia sau mai multor organe (2,3,7).

În 30-50% dintre cazuri există un focar (meningită, celulită, pneumonie etc).

Celulita

Implică frecvent fața (74%) și zona cervicală (1,3,5,10). Este asociată de obicei de bacteriemie (1,3,5) și afectează mai frecvent copiii cu vârsta sub 2 ani.

Celulita feței conferă pielii o nuanță violacee. În 10-15% dintre cazuri se complică cu meningită (3,10). Celulita orbitală constituie de obicei o complicație a etmoiditei și este determinată în principal de HINT (3,5).

Diagnosticul etiologic se stabilește prin izolarea Hib în hemocultură sau în aspiratul din țesutul subcutanat (3).

Poate necesita drenaj chirurgical (3,5).

Artrita septică

În era prevaccinării Hib a fost o cauză importantă de artrită septică la copiii cu vârsta sub 2 ani. Se produce prin diseminarea hematogenă a Hib (3,10). Afectează de obicei o singură articulație mare: genunchi, glezne, coate, șold (3,5,1).

Debutul afecțiunii este cu febră la care se asociază impotență funcțională, edem local și semne celsiene pozitive (3,10). În lichidul articular este prezent antigenul capsular în concentrație înaltă (3).

Artrita septică localizată la articulația șoldului necesită drenaj chirurgical pentru a reduce riscul de evoluție spre necroză de cap femural (3,5). Se complică rar cu osteomielită (10-20% dintre cazuri) (3).

Pericardita

Constituie o complicație a pneumoniei și se caracterizează clinic prin febră, stare generală alterată, dispnee și tahicardie. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară ecografia cardiacă (3,5).

Antigenul capsular poate fi prezent în lichidul pericardic orientând diagnosticul etiologic, însă pentru confirmare este necesară cultura din lichidul pericardic, care este pozitivă în peste 70% dintre cazuri (3).

Pe lângă tratamentul antimicrobian se impune și tratament chirurgical precoce de drenare a lichidului acumulat în pericard, preferându-se pericardectomia sau pericardiotomia în locul pericardiocentezei repetate (3,5).

Sepsisul neonatal

HINT poate fi cauză a sepsisului neonatal precoce (2-8%), debutând adesea în prima zi de viață (1,3). Este asociat cu prematuritatea, ruptura prematură a membranelor amniotice, dismaturitate, corioamniotita. Clinic se manifestă prin pneumonie, detresă respiratorie, conjunctivită, bacteriemie, iar rata mortalității este semnificativă, depășind 50% (3,10). *H. influenzae* este adesea izolat din tractul genital al mamei și se asociază cu endometrita postpartum (10).

Tulpinile nontipabile determină în general infecții ale mucoaselor: otită medie, sinuzită, conjunctivită (2,3,5,7).

Otita medie

Produsă de HINT, se caracterizează clinic prin febră, iritabilitate, vărsături, diaree secundară. După introducerea vaccinării antipneumococice, HINT a devenit principala cauză de otita medie acută la copil, determinând, de asemenea, otită trenantă sau recurentă. Se complică uneori cu otomastoidită (3,5).

Sinuzita

Se manifestă clinic prin cefalee, semne de infecție acută de tract respirator superior, tuse persistentă predominant nocturnă, hiperreactivitate bronșică nerresponsivă la terapie. Se poate complica uneori cu abces cerebral sau empiem subdural (3,5).

Conjunctivita

Poate da mici epidemii în colectivități, centre de copii. Este bilaterală, purulentă și este precedată de semne de IACRS (3).

DIAGNOSTIC

Se stabilește prin izolarea *H. influenzae* în cultură (sânge, lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid pericardic, aspirat bronșic, lichid articular, secreție otică). Necesită medii de cultură îmbogățite cu factor X-hematină și factor V-NAD (1,3,6).

Este foarte importantă serotiparea, care de obicei se efectuează în laboratoarele de referință sau de către Direcțiile de Sănătate Publică, în vederea identificării tipului b, singurul față de care există protecție prin vaccinare (2).

Metode pentru determinarea rapidă a antigenului capsular din LCR: imunolectroforeză, coaglutinare, latex-aglutinare, ELISA; pot da reacții fals pozitive (reacții de încrucișare cu *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* sau *E. Coli*) (1,3,5,6,10). Testele de detectare a antigenului Hib în urină pot fi pozitive în caz de colonizare sau la copiii recent vaccinați (3,6).

Teste moleculare de tip PCR de identificare a materialului genetic din sânge, LCR (1,3,6).

TRATAMENT

Înainte de instituirea vaccinării, peste 60% dintre bolile invazive determinate de Hib se înregistrează la copii cu vârsta sub un an (11).

Managementul terapeutic al bolilor invazive ale copilului impune spitalizarea de urgență, instituirea antibioticoterapiei (cefalosporine de generația a III-a) sau combinații cu ampicilină. De asemenea, este necesar tratamentul patogenetic al meningitei cu corticoizi și antiedematoase cerebrale, tratamentul simptomatic și suportiv, cu menținerea oxigenării adecvate, tratamentul complicațiilor (11).

PROFILAXIA INFECȚIEI

Imunizarea activă

Vaccinarea este cea mai eficientă metodă de prevenție, de scădere a mortalității și morbidității bolii determinată de *Haemophilus influenzae* tip b.

În 1985 a fost licențiat în SUA primul vaccin purificat polizaharid capsular Hib împotriva bolii invazive, care însă

s-a dovedit a oferi o protecție incompletă și un răspuns imun variabil (3,5). Utilizarea tehnicilor de conjugare polizaharid-proteine a dus la obținerea vaccinului conjugat (fiind licențiate trei vaccinuri monovalente în SUA) (2,3,5).

Prin imunizarea pe scară largă a sugurilor și copiilor preșcolari a scăzut dramatic incidența bolii invazive determinată de Hib (2,3,5). În România, conform Calendarului Național de Vaccinare (2022), imunizarea activă împotriva bolii invazive cu Hib se efectuează cu vaccinurile combinate hexavalente (DTaP-HBV-IPV/Hib), cu administrare intramusculară (la vârsta de 2-4-11 luni) (12). Există, de asemenea, vaccinurile pentavalente combinate (DTaP-IPV/Hib) (7). După vârsta de 6-11 luni, pentru copiii nevaccinați, schema de vaccinare include vaccinarea primară cu două doze la un interval de 4-8 săptămâni, plus doza de rapel, cu administrare la 6 și 12 luni după ultima doză (3). (vezi capitolul „Vaccinurile combinate”)

În cazul copiilor nevaccinați cu vârsta mai mare de 59 de luni, cu factori de risc asociați pentru a dezvolta boală invazivă Hib (ex. siclemie, HIV, deficit de subclase de IgG, asplenie, pacienți oncologici) se recomandă o singură doză de vaccin Hib conjugat, iar în cazul copiilor nevaccinați, cu vârsta cuprinsă între 12 și 59 de luni, se recomandă două doze de vaccin conjugat, efectuate la distanță de 4-8 săptămâni (3,5,10). ■

Contraindicații și precauții

- Reacție alergică severă în antecedente la o administrare anterioară a vaccinului (11).
- Reacție alergică severă la una din componentele vaccinului (11).
- Vaccinarea va fi temporizată în prezența unei boli acute moderate sau severe (11).
- Nu se administrează sub vârsta de 6 săptămâni.

Reacții adverse

Reacțiile cele mai frecvente ce apar după vaccinare sunt reacțiile locale: durere, edem, eritem local; printre reacțiile sistemice înregistrate se pot întâlni; febra, agitația, iritabilitatea, pierderea apetitului (11). Sunt extrem de rare reacțiile sistemice grave, de tipul anafilaxiei (11).

Chimioprofilaxia postexpunere

Se recomandă într-un anumit context epidemiologic, contacților nevaccinați, copiilor cu vârsta sub 4 ani care nu au primit schema completă de vaccinare și persoanelor imunocompromise, ce se află în contact strâns cu un bolnav cu formă invazivă de boală determinată de Hib, conform Asociației Americane de Pediatrie (7,10). Antibioticul de elecție este rifampicina în doză de 20 mg/kg/zi, administrat per os (po), cu o doză maximă de 600 mg/zi po, administrat o dată pe zi, timp de patru zile (1,2,5). La nou-născuți, unii autori recomandă doza de 10 mg/kg/zi po, administrată în două prize (10).

Bibliografie

1. Daniel M. Moshier, Haemophilus species, Cap 30, Medical Microbiology 4th Edition
2. Oliver, Sara E., Pedro Moro, and Amy E. Blain. „Haemophilus influenzae” Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook, 14th ed, Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al (Eds). Public Health Foundation, Washington, DC (2021)
3. Stephen J, Haemophilus influenzae, in Barenkamp Feigin and Chery's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th edition. Vol 1. Chery. Harrison. Kaplan. Steinbach. Hotez Cap. 133, pag. 1199-1210
4. William F. Wright, Essential of Clinical infectious Diseases, Second Edition
5. Sylva H. Yeh Haemophilus influenzae type b. Jong, Elaine C., and Dennis L. Stevens. Netter's Infectious Diseases-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2021, pag 15-18
6. Torok, Estee, Ed Moran, and Fiona Cooke. Oxford handbook of infectious diseases and microbiology. OUP Oxford, 2009, pag 303-305
7. Jennifer L Nayak and Geoffrey Weinberg, Haemophilus species, including H Influenzae and H ducreyi in Timothy F., Murphy in Bennett, John E., Raphael Dolin, and Martin J. Blaser. Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials E-Book. Elsevier Health Sciences, 2016
8. Review of Microbiology and Immunology 6th Edition 2018. Chapter 3.9. pag 231-233
9. Jonathan Cohen, William g. Powderly, Steven M. Opal, Infectious Diseases 3th edition, Vol 1. 2000
10. Sarah S Long, Charles G Prober, Marc Fisher, Principle and Practice of Pediatric Infectious Diseases 5th Edition, 2018. Chapter 172 Haemophilus influenzae pag. 4775-4795
11. Burlea M. (sub coordonarea), Societatea Română de Pediatrie, Recomandări de vaccinare în pediatrie, Editura Medicală Amaltea, 2012, pag. 41-45
12. <https://www.cnsbct.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare/file>

Rubeolă, oreion și rujeolă

Conf. dr. Oana-Gabriela Falup-Pecurariu

Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină, Brașov
Spitalul Clinic de Copii, Brașov

Rujeola, rubeola și parotidita epidemică, denumită și oreion, cunoșteau înainte de vaccinare epidemii la fiecare 2-4 ani (1).

Povara determinată de cele trei afecțiuni nu rezidă numai din numărul mare de cazuri sau de contagiozitatea lor, ci și din posibilitatea de a se complica cu ușurință. Complicațiile celor trei afecțiuni sunt redutabile inclusiv prin afectare fetală. În cazul pojarului, complicațiile sunt mai frecvent întâlnite la vârstele de până la 1 an și la populația vârstnică (2). De asemenea, una dintre cele mai redutabile complicații ale oreionului sunt reprezentate de orhită, care apare mai ales la vârsta pubertății (3). Rubeola afectează fătul mai ales dacă mama se îmbolnăvește în primul sau în al treilea trimestru de sarcină (4).

Toate acestea pot fi evitate prin vaccinare. De aceea, OMS și UE au propus eradicarea pojarului în anul 2007, dar aceasta nu s-a realizat (5,6). Pentru a fi eficient, vaccinul combinat ROR ar trebui să aibă acoperire de peste 85%, pentru a putea spera la eradicarea acestor boli.

RUJEOLA SAU POJARUL

Pojarul este cauzat de către un virus care face parte din clasa *Morbilivirus*, familia *Paramyxovirusuri*.

Pojarul este grefat de o înaltă contagiozitate și se poate transmite cu multă ușurință de la o persoană la alta prin picături sau prin aerosoli (7). Infecția începe în tractul respirator inferior, ulterior se propagă în sus. Poate afecta tegumentele, conjunctivele și celelalte organe. Particulele infectante rămân aproximativ două ore la nivelul tractului respirator (8,9).

Epidemiologie

În era prevaccinală, se estima că un număr de 3-4 milioane de persoane erau infectate anual cu virusul pojarului. Pentru Statele Unite statisticile arătau peste 500.000 de infectări anual. Dintre acestea, 48.000 de cazuri erau spitalizate, iar aproximativ 500 erau decese (10). Peste 1.000 de persoane aveau sechele permanente post infecție cu pojar, ceea ce arăta o povară economică și socială extrem de mare a acestei afecțiuni (11).

Odată cu implementarea vaccinării pe schemele naționale de vaccinare, numărul îmbolnăvirilor a scăzut constant. Cea mai importantă scădere s-a înregistrat la copiii cu vârsta mică de 10 ani (12). Cu toate acestea, în anii 1980 continuau să se înregistreze epidemii de pojar mai ales în școli, la grupa de vârstă de peste 6 ani, ceea ce a determinat Academia Americană de Pediatrie să implementeze cea de-a doua doză de vaccin la vârsta de școlar.

Anii 1990 au marcat o recrudescență a pojarului cu creșterea marcată a numărului de cazuri, dar și a deceselor în rândul populației pediatrice care locuia mai ales în zonele urbane și nu se vaccina (13,14).

În anul 1993, în Statele Unite, vaccinarea împotriva pojarului va fi susținută de către stat. Alături de eforturile susținute de implementare a celei de-a doua doze, rata de

deces din cauza pojarului a scăzut dramatic în Statele Unite. Recomandarea de vaccinare cu două doze, dintre care prima administrată la 15 luni, iar cea de-a doua între 4 și 6 ani își găsește așadar locul (15).

Recomandarea de vaccinare din schema noastră națională presupune ca prima doză de vaccin să fie administrată între 11 și 12 luni, iar cea de-a doua doză între 4 și 6 ani. Cu toate acestea, România a cunoscut în anii 2011-2012 și 2014-2016 două mari epidemii de pojar, din cauza, mai ales, a slabei acoperiri vaccinale. Numărul deceselor la copii, pentru cea de-a doua epidemie, a depășit 150.

Există o diferență importantă între țara noastră și Statele Unite, și anume faptul că în anul 2002 OMS a declarat America regiune în care pojarul a fost eliminat. Prin eliminat înțelegem faptul că transmiterea endemică a virusului nu mai există (16). În 2011 un raport american stabilea și reconfirma eliminarea pojarului din America, deci confirma așadar succesul vaccinării în masă (17).

În perioada 2001-2011, media cazurilor de pojar în diferitele părți ale lumii era de 63 de cazuri/an. În Statele Unite au fost declarate patru focare epidemice de pojar, toate importate și la pacienți nevaccinați. În practica curentă de vaccinare există două combinații: ROR și ROR în asociere cu vaccinul împotriva varicelei.

Transmitere

Transmiterea se face prin intermediul picăturilor sau particulelor de aerosoli, ambele căi de transmitere fiind posibile. Locul inițial al infecției este reprezentat de tractul respirator, unde va infecta macrofagele din plămâni și de acolo mai departe alveolele, limfocitele și celulele dendritice (7).

Tablou clinic

După contact, aproximativ 90% dintre persoane vor face boala. Perioada de incubație este de 10-12 zile până la prodrom și de 14 zile până la declanșarea bolii. Pacienții cu pojar vor fi infecțioși cu 4 zile înainte și 4 zile după erupția propriu-zisă. Erupția este precedată de febră, care poate fi moderată sau înaltă. Aspectul caracteristic este de facies plâns, apariția semnului Köplick, urmate de erupția generalizată maculară (18). Persoanele infectate vor prezenta coriză, tuse, dar și febră la finalul perioadei prodromale (8). Debutul febrei apare în ziua a 10-a de la contact și durează în medie 7 zile (9). Apariția rash-ului este acompaniată de viremie, dar și de coriză și tuse, care vor facilita transmiterea (19).

Complicații

În perioada 1997-2000, în Statele Unite ale Americii, cele mai frecvente complicații ale pojarului erau, în ordinea descrescătoare a frecvenței lor, următoarele: diaree, otită medie și pneumonie (20). Pentru fiecare caz de pojar la 1.000 de persoane, era un caz de encefalită și 2 sau 3 decese (17).

Ultimul raport al CNSCBT legat de pojar a fost publicat în iulie 2020 și arăta un număr de cazuri confirmate, până

la acea dată, de peste 20.000 cu 64 de decese, cele mai multe cazuri fiind documentate la vârsta de 1-4 ani (21).

În țările dezvoltate mortalitatea determinată de pojar se adresează în principal grupelor mici de vârstă și mult mai puțin adolescenților și copiilor. Poate cea mai severă complicație este panencefalita acută sclerozantă, care se manifestă prin persistența virusului timp îndelungat, afecțiunea apărând la 4-11 cazuri la 100.000 de persoane (24,25 din MMR4) și este cu atât mai gravă cu cât vârsta la care a apărut pojarul este mai mică, respectiv sub doi ani (22,23).

O observație interesantă este dată de faptul că această afecțiune a dispărut prin vaccinarea masivă a copiilor din Statele Unite, însă cazuri sporadice de import continuă să apară (24). Variante sălbatice de virus rujeolic au fost depistate la persoanele cu panencefalită acută sclerozantă (25).

Factori de risc

Pentru țările cu venituri mici și la care malnutriția încă este frecvent întâlnită, rata complicațiilor este mai mare, iar decesele se înregistrează în aproape 25% dintre cazuri (26). Mai mult, la pacienții imunocompromiși, diagnosticăți cu leucemii sau la pacienții cu infecție HIV, evoluția pojarului poate fi prelungită și se poate complica cu ușurință (27). În plus, la aceste categorii speciale de pacienți, rash-ul caracteristic pojarului poate fi absent, dar ei pot să excrete virusul timp de săptămâni (28).

Gravidele sunt la risc crescut de boală severă și de complicații din cauza pojarului. Ele sunt la risc crescut de naștere prematură, avort spontan, nou născut cu greutate mică la naștere (29).

Diagnosticul rujeolei

Se stabilește prin culturi pe țesuturi. Se mai poate demonstra prezența antigenului viral în celulele exfoliate și cu ajutorul PCR-ului sau prin prezența IgM în ser. La ora actuală se utilizează mult rezultatele PCR-ului (27).

Răspunsul imun natural

Virusul va afecta în mod primar răspunsul CD50 și prin acesta celulele dendritice. Virusul va bloca de asemenea și producerea de IL-12 pe calea Fc-gama receptorilor (30). Reducerea nivelului de IL-12 va avea ca efect important reducerea capacității de apărare imună prin scăderea activării și diferențierii celulelor T. Proteina H va avea ca efect, mai ales în cazul tulpinilor sălbatice, activarea receptorilor Toll-like, precum și diferențierea mieloidă a proteinei 88 (31). Toate acestea vor determina scăderea răspunsului imun.

Vaccinul combinat

Vaccinul combinat conține un lanț Enders Edmonston care este purificat și este cultivat pe culturi embrionare de ou. Vaccinurile combinate pot produce o infecție, în majoritatea cazurilor subclinică, extrem de ușoară, care va induce și va stimula imunitatea umorală, dar și pe cea celulară. Copiii cu vârsta de 12 luni vor dezvolta anticorpi chiar după prima doză de vaccin într-o proporție ce depășește 95% (32).

Cei care nu vor răspunde la prima doză o vor face la cea de-a doua doză de vaccin, administrată între 4-6 ani. De aceea este atât de importantă administrarea a două doze de vaccin (33).

Întrebarea care se pune este, de ce să nu vaccinăm sugarii cu vârsta de 6 luni? Răspunsul rezidă de fapt din întârzierea răspunsului imun la această vârstă, din cauza interferenței cu anticorpii de la mamă. Răspunsul imun la această vârstă este mult mai redus comparativ cu cel al sugarilor vaccinați la 9, respectiv 12 luni (34). Markerii imunității celulare au fost însă similari pentru cei vaccinați la 6, 9, respectiv 12 luni. Chiar dacă răspunsul mediat celular la prima doză de vaccin nu este cel așteptat, imunitatea mediata umoral va fi stimulată cu cea de-a doua doză de vaccin (35).

Eficiența vaccinală

După prima doză de vaccin eficiența vaccinală va urca la 94%, arată studiile OMS din America (36,37). Epidemii de pojar în cadrul populațiilor vaccinate cu două doze de vaccin sunt neobișnuite. În studii, eficiența a două doze de vaccin a fost de peste 99% în cadrul populației din Statele Unite și Canada (38).

De asemenea, această eficiență poate să fie atribuită și vârstei la care se efectuează prima doză de vaccin, aceasta fiind de 85% pentru vârsta de 12 luni și de peste 94% pentru 15 luni (39).

Durata persistenței imunității

Studiile atestă că imunitatea după vaccinarea împotriva pojarului este de lungă durată (37). Pacienții examinați la 11 ani de la vaccinarea cu prima doză și la 15 ani după cea de-a doua doză prezentau anticorpi protectori (38,39).

Efecte secundare

Cele mai frecvente reacții secundare sunt ușoare sau moderate ca severitate. Acestea sunt reprezentate de febră moderată, durere la locul injecției, edem, roșeață, însă niciunul nu determină sechele permanente. La ROR și la ROR combinat cu varicelă, rash-ul și febra pot să apară la distanță de 7-10 zile de la momentul vaccinării.

The Brighton Collaboration, o organizație internațională non-profit alcătuită din specialiști, a definit definiția de caz standardizată pentru reacțiile adverse datorate vaccinării și ea este utilizată mereu în supravegherea siguranței vaccinului.

În cazuri extrem de rare vaccinul va determina apariția de artralgiei la femei și la copii. Vaccinarea ROR nu determină autism sau diabet zaharat. Numai în anumite cazuri, ROR poate determina la pacienții imunocompromiși encefalită, convulsii febrile și, extrem de rar, reacții anafilactice (40).

RUBEOLA ȘI SINDROMUL RUBEOLEI CONGENITALE

Virusul rubeolei face parte din clasa *Rubivirusurilor*, familia *Togaviridae*. Rubeola este o boală ușor transmisibilă prin intermediul secrețiilor nazofaringiene, dar și a picăturilor Flugge. Este o afecțiune care determină o minimă mortalitate și morbiditate la copii, însă la femeia gravidă determină consecințe importante.

Epidemiologie

Înainte de introducerea vaccinării, la fiecare 6-9 ani apărea o epidemie de rubeolă (50). Rubeola a devenit interesantă în anii 1941 din cauza teratogenității observate, izolarea virusului fiind posibilă abia în anii 1960, iar pandemia de rubeolă din 1964 a atras atenția asupra acestei afecțiuni (51).

Incidență și prevalență

Vârsta cea mai frecvent afectată era cea cuprinsă între 4 și 9 ani, iar estimările descriau un număr de aproximativ 12,5 milioane de cazuri, cu 2.000 de cazuri de encefalită, aproximativ 11.250 de cazuri de avort spontan și 20.000 de nou născuți afectați de sindromul rubeolei congenitale. Povara economică și socială a bolii era extrem de mare (52,53).

După introducerea vaccinului boala a cunoscut numai în primii ani o scădere de peste 78% a incidenței la toate grupele de vârstă, însă cea mai importantă scădere a fost la grupa de vârstă de sub 5 ani. Cu toate acestea, continuau să apară focare epidemice așa încât recomandarea de vaccinare a fost extinsă și la adolescenți, femeii în perioada activă sexual, dar și la personalul din armată sau din anumite zone de activitate considerate la risc (54). Chiar și așa, au mai existat izbucniri epidemice datorate mai ales celor nevaccinați.

Similar, datorită eforturilor mari depuse pentru vaccinarea populației, după anul 2000 OMS-ul a considerat rubeola eliminată în America.

Tablou clinic

Se caracterizează printr-un rash caracteristic, adenopatii latero-cervicale, dar și limfadenopatii în alte regiuni, febră moderată, însoțite de modificarea stării generale. Marea majoritate a cazurilor sunt extrem de ușoare, adesea subclinice (41). Pacienții adulți sunt mai afectați însă de boală, aceasta însoțindu-se adesea de artrită și de artralgie (42).

Complicații

Printre principalele complicații asociate acestei afecțiuni se numără purpura trombocitopenică, ce afectează un pacient la 3.000 de cazuri, în mod special copii, în vreme ce encefalita afectează un pacient la 6.000 de cazuri și apare mai frecvent la adult (43).

Cea mai de temut complicație apare însă la femeia gravidă în primul trimestru de sarcină când determină sindromul rubeolei congenitale. Acesta reprezintă o constelație de elemente clinice: cataractă, malformații congenitale, retard mental, surditate. De multe ori determină avort spontan, făt mort sau naștere prematură. Nou născutul afectat este adesea ușor de recunoscut, dar există și cazuri în care diagnosticul se stabilește mai târziu, în primele luni de viață. Riscul maxim de apariție al acestor malformații este însă în primele 12 săptămâni de viață intrauterină (44). Riscul individual de a face rubeolă congenitală depinde de luna de sarcină în care are loc infecția. În prima săptămână riscul este de 4,61%, în săptămânile 5-8 riscul este de 8,26%, iar în săptămâna 9 urcă la 12,8%. Între săptămânile 1-8, 36% dintre sarcini se vor termina cu făt normal, 39% se vor termina cu avort, iar 25% vor avea malformații severe (45). Aproximativ 85% dintre copiii născuți din mame cu infecție cu rubeolă în primele opt săptămâni de sarcină, vor avea la 4 ani malformații detectabile (46).

Dintre celelalte semne de rubeolă congenitală se mai citează retardul de creștere, hemoragii la nivel cohlear, prezența celulelor inflamatorii în stria vascularis, patent ductus arteriosus, stenoză de arteră pulmonară, defect de sept ventricular, miocardită, pneumonie interstițială cronică, hialinizare și infiltrare cu celule multinucleate gigant la nivelul ficatului,

subțierea metafizei trabeculare osoase, necroză la nivelul celulelor epiteliale formatoare de smalț dentar, trombocitopenie tranzitorie (46).

Infecția cu virusul rubeolei conferă imunitate pe întreaga durată a vieții însă reinjecțiile pot să reapară. Reinjecția cu virus sălbatic este posibilă la cei care au primit doar o singură doză de vaccin (47). Reinjecția este posibilă și la femeile gravide, dar dacă aceasta apare la peste 12 săptămâni de sarcină nu determină apariția sindromului rubeolei congenitale (48).

Factori de risc

Factorii de risc sunt reprezentați de sexul feminin, care pare a fi mai afectat decât cel masculin (55). Există de asemenea o combinație de haplotipuri care pare a fi mai predispusă în a transmite infecția, și anume HLA-1 alături de HLA-8 și de HLA-16 (56).

Diagnostic

Virusul rubeolei crește pe diferite culturi de țesuturi, inclusiv linii celulare. Metoda cea mai utilizată este interferența cu celulele AGMK. Infecția este demonstrată prin eșecul apariției efectului citopatic al enterovirusului în momentul în care este prezentă infecția cu rubeolă (49).

Răspunsul imun la infecție

Anticorpii apar după infecția naturală. În condițiile infecției naturale apare HI, iar anticorpii neutralizanți apar la 14 până la 18 zile după expunere, la momentul apariției rash-ului. Imunofluorescența, ELISA și radio-imunofluorescența sunt teste prin care punem în evidență anticorpii alături de latex aglutinare (57). Există de asemenea un răspuns celular mediat, determinat de răspunsul limfocitelor, care este posibil să apară după infecție. El a fost determinat pe culturi de țesuturi celulare prin transformare blastică alături de producerea de interferon (58). Răspunsul nonspecific este determinat de scăderea numărului de neutrofile, a numărului celulelor T, precum și a numărului total al leucocitelor care se vor reîn-țoarce la valoarea normală după o săptămână (59).

Vaccinul combinat

Este un vaccin preparat pe culturi diploide umane și conține un lanț vaccinal care induce imunitate de lungă durată, cu prezența anticorpilor în număr mare alături de mult mai puține efecte secundare față de lanțurile virale anterior utilizate (60).

Răspunsul imun

Studiile au demonstrat un răspuns imun umoral și celular extrem de bun la vaccinul utilizat în prezent. După o singură doză de vaccin, 95% dintre copiii vaccinați, cu vârsta de peste 12 luni, vor dezvolta un răspuns serologic imun susținut (32).

După cea de-a doua doză de vaccin, la 99% dintre copii vom găsi titru înalt de anticorpi cu menținerea acestuia timp îndelungat la valori de peste 60% din valoarea de bază (61).

Eficiența vaccinului

Eficiența vaccinală este înaltă. Studiile arată că o singură doză de vaccin este suficientă pentru obținerea unor titruri înalte de anticorpi de protecție, iar riscul de îmbolnăvire este extrem de mic (62).

Durata persistenței imunității

După doar o singură doză de vaccin, durata persistenței anticorpilor după unele studii este de până la 16 ani (63). Deși titrul de anticorpi după vaccinarea corectă poate să de-screască, totuși nu se constată creșterea numărului cazurilor de rubeolă, dar mai ales a cazurilor de rubeolă congenitală. Studiile serologice asupra anticorpilor protectori la persoanele vaccinate corect au demonstrat persistența acestora și la 15 ani după administrarea a două doze de vaccin (64).

Reacții adverse

Cele mai frecvente sunt reprezentate de febră, limfadenopatie, rash, care însă sunt tranzitorii. Reacțiile severe și neplăcute pentru pacienți sunt artralgiile și artrita, care sunt extrem de rare și mult mai frecvent întâlnite la populația adultă comparativ cu populația pediatrică.

Durerea articulară este localizată în mod special la nivelul articulațiilor mici și cele periferice. Tipic, durerea apare în primele 7 până la 21 de zile de la momentul administrării vaccinului. Artralgiile vor apărea la 25% dintre femeile postpubertale. Foarte rar mai pot apărea artralgiile recurente, sindrom de tunel carpian, tulburări de vedere, parestezii (65).

Alte complicații includ neurită, poliradiculonevrită, persistența infecției în cazuri extrem de rare cu leucemie acută limfoblastică, excepțional deces prin tuberculoză diseminată, caz documentat o singură dată post vaccinare (66,67).

Contraindicații

Este contraindicată administrarea vaccinului la femeile gravide, la persoanele cu imunodeficiențe, leucemii, limfoame, boli maligne, precum și la pacienții tratați cu doze mari de cortizon (2 mg/kg/zi pentru mai mult de 14 zile), medicamente alchilante, antimetaboliți sau radioterapie (46).

Imunizarea pasivă

Utilizarea imunoglobulinelor pentru prevenirea infecției cu rubeolă a fost multă vreme controversată. Indicația specifică a acestora este rezervată pentru gravidele aflate în săptămâna 20 de sarcină și la care expunerea este extrem de bine documentată, dar mai ales se pot administra în primele 72 de ore de la momentul expunerii (45).

PAROTIDITA EPIDEMICĂ SAU OREIONUL

Oreionul este determinat de către un virus din genul *Rubulavirus*, clasa *Paramixoviridae*. Parotidita epidemică este o afecțiune acută caracterizată prin inflamarea glandelor salivare și febră. Parotidita este caracteristică, boala instalându-se după o perioadă de incubație de 14-18 zile, cu o valoare medie de 12-25 a timpului de incubație. Studiile adesea descriu un prodrom respirator, însă acesta este greu de apreciat mai ales că descrierea acestuia este la distanță de momentul infectării (68).

Epidemiologie

În studiile efectuate înaintea erei vaccinării universale, aproximativ 25% dintre cazurile de parotidită epidemică erau asimptomatice (69). Era considerată a fi predominant o boală a copilăriei. Parotidita epidemică apărea ca formă de epidemie la fiecare patru ani.

Incidență și prevalență

Cea mai mare incidență a afecțiunii a fost notată în 1944 când s-au înregistrat 250 de cazuri la 10.000 de persoane (46). De asemenea, aceasta apărea cu precădere în cadrul campurilor militare și în rândul adulților tineri (70).

Acum este destul de greu de apreciat câte cazuri sunt asimptomatice și care sunt determinate de virusul parotiditei epidemice, având în vedere că noi continuăm să diagnosticăm cazuri de parotidită, altele decât formele caracterizate de afectarea glandelor salivare.

Transmitere

Virusul este contagios pentru persoanele non-imune. Este transmis pe cale respiratorie. Acesta poate fi izolat din saliva persoanelor infectate începând cu ziua a 7-a anterior apariției simptomelor, până în ziua a 9-a de evoluție a bolii. Transmiterea este maximă începând cu ziua a 7-a anterior apariției simptomelor, până în ziua a 2-a de evoluție. Persoanele asimptomatice pot transmite boala (71).

Tablou clinic

Oreionul tipic, fără complicații, are o perioadă de prodrom de 1-2 zile cu febră, anorexie, cefalee, vărsături, durere articulară. Temperatura crește încet până la valori peste 39°C, afectează glandele parotide, fiind descrisă o senzație particulară atunci când pacientul ingeră mâncăruri acre sau fructe acre. Glandele ating un grad maximum de inflamație în aproximativ 3 zile, cu înroșirea ductelor Wharton și Stensen (46).

Complicații

Complicațiile afecțiunii sunt mult mai severe la cei nevaccinați comparativ cu cei vaccinați. Complicațiile parotiditei sunt orhita, raportată în 66% dintre cazuri în era prevaccinală. În schimb, în era postvaccinală, orhita este o complicație rară, ce afectează un singur testicul și nu determină sterilitate (72).

La femei, principalele complicații erau reprezentate de ooforită, mastită, dar poate cea mai de temut complicație la fetele aflate în perioada post pubertate, în era prevaccinală, a fost sterilitatea (73,74).

Pancreatita este o altă complicație redutabilă a oreionului, ce poate să apară în aproximativ 3% din cazuri, alături de surditate bilaterală subită, meningită și encefalită (46,75-77). Date epidemiologice din timpul Primului Război Mondial arată că 55,8/1.000 de cazuri erau spitalizate, rată depășită doar de gripă și de gonoree (78). Mai târziu, 33,6% dintre cazuri se complicau cu encefalită, iar rata de deces era de 2 la 10.000 de cazuri.

La femeile gravide sunt descrise cazuri de avort spontan, dar nu sunt descrise cazuri de malformații congenitale (69,79).

Din perspectivă epidemiologică, epidemiile de oreion erau relativ frecvente mai ales la copiii cu vârsta de sub 5 ani (80) și în campurile militare (81). După introducerea vaccinării s-a observat o reducere a numărului de cazuri de oreion, dar cu apariția sporadică de focare epidemice mai ales în cadrul universităților. De aceea, recomandarea existentă este de a se vaccina cu două doze obligatorii întreaga populație, inclusiv cea care frecventează universitățile, dar și personalul medical (82,83).

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește pe baza datelor clinice. Dacă însă este necesar, se poate detecta virusul din salivă, prin exsudat faringian cu ajutorul mediilor de cultură sau prin detectarea acidului nucleic. Specimenele din cavitatea bucală pot fi utilizate pentru detectarea nivelului de IgM. Se poate confirma însă și prin creșterea titrului de anticorpi în ELISA. De asemenea, poate fi utilizată și testarea PCR, dar sensibilitatea metodei crește dacă este utilizată la 2-3 zile de la debutul afecțiunii (10).

Vaccinul trivalent

Este obținut dintr-un virus atenuat, crescut pe un pasaj de celule de ou embrionate. Acesta este asociat cu o boală subclinică extrem de ușoară (84).

Răspunsul imun postvaccinal

Aproximativ 94% dintre copii vor avea un răspuns imun bun după prima doză de vaccin (32). Cu toate acestea, anticorpii detectabili postvaccin sunt mult mai scăzuți comparativ cu cei obținuți în urma infecției naturale (85).

După cea de-a doua doză de vaccin, peste 50% dintre recipiente vor avea un titru al anticorpilor de patru ori mai mare față de cel bazal (86). Însă, măsurarea acestor anticorpi este văzută ca un indice surogat relativ, întrucât cel mai probabil, răspunsul imun este mult mai complex, implicând un răspuns umoral și celular totodată, dar sunt singurii care ne stau la îndemână în aprecierea eficienței vaccinului.

Eficiența vaccinului

Studiile efectuate înainte de implementarea vaccinării pe scară largă, la peste 7.000 de copii, demonstrau o eficiență de peste 94% chiar după prima doză de vaccin (87). Studiile efectuate după implementarea vaccinării arătau o eficiență cuprinsă între 81-91% la copiii care erau la gimnaziu sau la liceu (88-90). Eficiența vaccinală la contacti este estimată la 64% în unele studii (91).

Sunt și mai puține studii care se adresează populațiilor care au două doze de vaccin. Știm că riscul de a face boala este de cinci ori mai mare la populația cu o doză de vaccin, față de cea cu două doze de vaccin, din studiile efectuate asupra populației din licee (92). Pentru Europa și Canada studiile demonstrează o eficiență a celor două doze vaccinale cuprinsă între 66% și 95% (93,94). Deși există în lume o bună acoperire vaccinală este posibil totuși, ca aceasta să nu fie suficientă pentru a opri apariția epidemii sporadice.

Persistența imunității post-vaccinare

La marea majoritate a populației, evaluată la 10 ani după o doză de vaccin, s-au găsit anticorpi protectori (86,95). În rândul adulților vaccinați, s-au găsit în proporție de 70% limfocite T, comparativ cu 80% dintre adulții care au trecut prin infecție în mod natural (96). Similar, la cei evaluați la 12 ani după a doua doză de vaccin, s-au identificat anticorpi în titru protector (97).

Destul de interesant este faptul că la cei la care nu s-au găsit anticorpi în titru protector, s-a observat în schimb un răspuns antigen specific limfoproliferativ, despre al cărui rol în protecție se desfășoară studii (98).

Administrare și depozitare

Vaccinul este ambalat în fiole cu produs liofilizat. Acesta trebuie depozitat în frigider la 2-8°C, protejat de lumină tot timpul.

Contraindicații

Este contraindicat persoanelor care au prezentat șoc anafilactic la neomicină sau reacții alergice severe la oricare dintre compușii vaccinului, femeilor însărcinate sau pacienților cu imunodepresie. Reacțiile alergice la neomicină sunt reacții tip întârziat, iar dermatita nu reprezintă o contraindicație de vaccinare. Persoanele alergice la ou au un risc extrem de redus de a dezvolta orice reacție alergică la vaccinul ROR. Testarea prealabilă nu este indicată, deoarece nu are niciun fel de relevanță (99,100).

Nu se administrează vaccinul femeilor gravide sau celor care doresc să rămână însărcinate, decât dacă sunt administrate cu 28 de zile înainte de prezumptiva sarcină, din cauza riscului teoretic de malformații (101).

Nu vom administra vaccinul ROR persoanelor cu imunodepresie primară, HIV pozitivi, cu leucemii, limfoame, orice fel de discrizii sangvine, persoanelor cu istoric de imunodeficiență congenitală sau familială, persoanelor care primesc corticoterapie în doză de peste 2 mg/kg corp pe o perioadă de peste două săptămâni.

Precuții

În principal la persoanele care au primit recent transfuzii de sânge sau produse de sânge, celor cu istoric de trombocitopenie sau de purpură trombocitopenică, istoric de boală moderată sau severă cu febră, iar testele IDR trebuie făcute concomitent cu vaccinul sau la 4-6 săptămâni după acesta.

Nu există niciun fel de dovezi la ora actuală care să ateste legătura dintre vaccinul ROR și autism, diabet zaharat tip 1 sau boala inflamatorie intestinală. De asemenea, nu există evidențe care să confirme sau să infirme legătura între vaccin și o serie de afecțiuni, dintre care enumerăm neurita brahială, convulsiile în afebrilitate, artrita cronică, sindromul oboselii cronice, artralgia cronică, fibromialgia, hepatita, sindrom Guillain Barre, scleroza multiplă, neuromielita optică, mielita transversă, nevrita optică, sindromul opsoclonus mioclonus, radiculonevrita (46).

Recomandarea în Schema națională de vaccinare cu vaccinul ROR este de a se efectua la vârsta de 12 luni, cu un rapel la vârsta de 5 ani. ■

Bibliografie

1. Holmes SJ. Mumps. In: Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral infections of humans. Epidemiology and control*, 4th edn. New York: Plenum Medical Book Company, 1997: 531-50
2. Black FL. Measles. In: Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral infections of humans. Epidemiology and control*, 4th edn. New York: Plenum Medical Book Company, 1997: 507-29
3. Edmunds WJ, Gay NJ, Kretzschmar M, Pebody RG, Wachmann H. The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiol Infect.* 2000;125(3):635-50
4. Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson WL, Williams WW, Kleger B, Kimber RG, et al. High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(7):573-8
5. WHO Regional Office for Europe. Operational targets for EPI diseases. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1996 (EUR/HFA target 14, EUR/CMDS 01 01 11)

6. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(Rr-04):1-34
7. Ludlow M, McQuaid S, Milner D, de Swart RL, Duprex WP. Pathological consequences of systemic measles virus infection. *J Pathol*. 2015;235(2):253-65
8. Ferreira CS, Frenzke M, Leonard VH, Welstead GG, Richardson CD, Cattaneo R. Measles virus infection of alveolar macrophages and dendritic cells precedes spread to lymphatic organs in transgenic mice expressing human signaling lymphocytic activation molecule (SLAMF, CD150). *J Virol*. 2010;84(6):3033-42
9. Hope K, Boyd R, Conaty S, Maywood P. Measles transmission in health care waiting rooms: implications for public health response. *Western Pac Surveill Response J*. 2012;3(4):33-8
10. Smith JC, Snider DE, Pickering LK. Immunization policy development in the United States: the role of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):45-9
11. Bloch AB, Orenstein WA, Stetler HC, Wassilak SG, Amler RW, Bart KJ, et al. Health impact of measles vaccination in the United States. *Pediatrics*. 1985;76(4):524-32
12. Hinman AR, Brandling-Bennett AD, Nieburg PI. The opportunity and obligation to eliminate measles from the United States. *Jama*. 1979;242(11):1157-62
13. Atkinson WL. Epidemiology and prevention of measles. *Dermatol Clin*. 1995;13(3):553-9
14. The measles epidemic. The problems, barriers, and recommendations. The National Vaccine Advisory Committee. *Jama*. 1991;266(11):1547-52
15. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Measles: reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics*. 1989;84(6):1110-3
16. Absence of transmission of the d9 measles virus—Region of the Americas, November 2002–March 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(11):228-9
17. CDC. Documentation and verification of measles, rubella and congenital rubella syndrome elimination in the region of the Americas. *United States National Report*; 2012
18. Babbott FL, Jr., Gordon JE. Modern measles. *Am J Med Sci*. 1954;228(3):334-61
19. Riddell MA, Moss WJ, Hauer D, Monze M, Griffin DE. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. *J Clin Virol*. 2007;39(4):312-7
20. Gindler J, Tinker S, Markowitz L, Atkinson W, Dales L, Papania MJ. Acute measles mortality in the United States, 1987–2002. *J Infect Dis*. 2004;189 Suppl 1:S69–77
21. CNSCBT. Raport asupra cazurilor de pojar 2022
22. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis*. 2005;192(10):1686–93
23. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970–1989. *Int J Epidemiol*. 1992;21(5):998–1006
24. Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, Dubey L, Eddins DL, Ludwig DD. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1980;111(4):415–24
25. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*. 2007;36(6):1334–48
26. Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):192–205
27. CDC. Measles surveillance—United States, 1991. *MMWR* 1992; 41(No. SS-6)
28. Kernahan J, McQuillin J, Craft AW. Measles in children who have malignant disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6589):15–8
29. Manikkavasagan G, Ramsay M. The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: a review. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(7):572–5
30. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):34–47
31. Bieback K, Lien E, Klägge IM, Avota E, Schneider-Schaulies J, Duprex WP, et al. Hemagglutinin protein of wild-type measles virus activates toll-like receptor 2 signaling. *J Virol*. 2002;76(17):8729–36
32. Redd SC, King GE, Heath JL, Forghani B, Bellini WJ, Markowitz LE. Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age. *J Infect Dis*. 2004;189 Suppl 1:S116–22
33. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics*. 1996;97(5):613–8
34. Kumar ML, Johnson CE, Chui LW, Whitwell JK, Staehle B, Nalin D. Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine*. 1998;16(20):2047–51
35. Gans HA, Arvin AM, Galinus J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *Jama*. 1998;280(6):527–32
36. Lynn TV, Beller M, Funk EA, Middaugh JP, Ritter D, Rota PA, et al. Incremental effectiveness of 2 doses of measles-containing vaccine compared with 1 dose among high school students during an outbreak. *J Infect Dis*. 2004;189 Suppl 1:S86–90
37. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(2):101–10
38. Sutcliffe PA, Rea E. Outbreak of measles in a highly vaccinated secondary school population. *Cmaj*. 1996;155(10):1407–13
39. De Serres G, Boulianne N, Meyer F, Ward BJ. Measles vaccine efficacy during an outbreak in a highly vaccinated population: incremental increase in protection with age at vaccination up to 18 months. *Epidemiol Infect*. 1995;115(2):315–23
40. RED BOOK 2021–2024. Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd Edition. AAP: 42–45
41. Horstmann DM, Riordan JT, Ohtawara M, Niederman JC. A natural epidemic of rubella in a closed population: virological and epidemiological observations. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1965;16:483–7
42. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. Clinical features and complications. *Am J Dis Child*. 1969;118(1):12–7
43. Bayer WL, Sherman FE, Michaels RH, Szeto IL, Lewis JH. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med*. 1965;273(25):1362–6
44. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*. 1982;2(8302):781–4
45. Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, van Driel ML. Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):Cd010586
46. Feigin and Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious disease*. 8th Edition Vol. 2: pages 1606–1771
47. Hahné S, Macey J, van Binnendijk R, Kohl R, Dolman S, van der Veen Y, et al. Rubella outbreak in the Netherlands, 2004–2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(9):795–800
48. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child*. 1972;47(254):571–7
49. Hyde TB, Sato HK, Hao L, Flannery B, Zheng Q, Wannemuehler K, et al. Identification of Serologic Markers for School-Aged Children With Congenital Rubella Syndrome. *J Infect Dis*. 2015;212(1):57–66
50. Forsgren M, Sörén L. Subclinical rubella reinfection in vaccinated women with rubella-specific IgM response during pregnancy and transmission of virus to the fetus. *Scand J Infect Dis*. 1985;17(4):337–41
51. Papania MJ, Wallace GS, Rota PA, Icenogle JP, Fiebelkorn AP, Armstrong GL, et al. Elimination of endemic measles, rubella, and congenital rubella syndrome from the Western hemisphere: the US experience. *JAMA Pediatr*. 2014;168(2):148–55
52. CDC. Rubella and congenital rubella surveillance, 1983. *MMWR* 1984;33(No. SS-4)
53. CDC. Increase in rubella and congenital rubella syndrome—United States, 1988–1990. *MMWR* 1991;40:93–9. 78. Lee SH, Ewert DP, Frederick PD, Mascola L. Resurgence of congenital
54. Lee SH, Ewert DP, Frederick PD, Mascola L. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. Report on missed opportunities and failed prevention policies among women of childbearing age. *Jama*. 1992;267(19):2616–20
55. Piikerton CS, Hobbs GR, Lilly C, Knox SS. Rubella immunity and serum perfluoroalkyl substances: Sex and analytic strategy. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203330
56. Ovsyannikova IG, Vierkant RA, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. Extended LTA, TNF, LST1 and HLA gene haplotypes and their association with rubella vaccine-induced immunity. *PLoS One*. 2010;5(7):e11806
57. Brody JA. The infectiousness of rubella and the possibility of reinfection. *Am J Public Health Nations Health*. 1966;56(7):1082–7
58. Fucillo DA, Steele RW, Hensen SA, Vincent MM, Hardy JB, Bellanti JA. Impaired cellular immunity to rubella virus in congenital rubella. *Infect Immun*. 1974;9(1):81–4
59. Niwa Y, Kanoh T. Immunological behaviour following rubella infection. *Clin Exp Immunol*. 1979;37(3):470–6
60. Reef SE, Redd SB, Abernathy E, Zimmerman L, Icenogle JP. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 3:S126–32
61. Fogel A, Moshkowitz A, Rannon L, Gerichter CB. Comparative trials of RA 27-3 and Cendehill rubella vaccines in adult and adolescent females. *Am J Epidemiol*. 1971;93(5):392–8
62. D'Amelio R, Biselli R, Fascia G, Natalicchio S. Measles-mumps-rubella vaccine in the Italian armed forces. *Jama*. 2000;284(16):2059
63. Hillary IB, Griffith AH. Persistence of rubella antibodies 15 years after subcutaneous administration of Wistar 27/3 strain live attenuated rubella virus vaccine. *Vaccine*. 1984;2(4):274–6

64. Christenson B, Böttiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine*. 1994;12(1):41-5
65. Sukumaran L, McNeil MM, Moro PL, Lewis PW, Winiacki SK, Shimabukuro TT. Adverse Events Following Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Adults Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2003-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):e58-65
66. Grahame R, Armstrong R, Simmons N, Wilton JM, Dyson M, Laurent R, et al. Chronic arthritis associated with the presence of intrasynovial rubella virus. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(1):2-13
67. Cheong HK, Yang BG, Sohn YM, Kwon IH, Kim JC, Kim H, et al. A fatal case of disseminated tuberculosis coincident with measles-rubella vaccination. *Epidemiol Health*. 2010;32:e2010002
68. Cooney MK, Fox JP, Hall CE. The Seattle Virus Watch. VI. Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Epidemiol*. 1975;101(6):532-51
69. Philip RN, Reinhard KR, Lackman DB. Observations on a mumps epidemic in a virgin population. *Am J Hyg*. 1959;69(2):91-111
70. Biselli R, Nisini R, Lista F, Autore A, Lastilla M, De Lorenzo G, et al. A Historical Review of Military Medical Strategies for Fighting Infectious Diseases: From Battlefields to Global Health. *Biomedicine*. 2022;10(8)
71. Li Y, Liu X, Wang L. Modelling the Transmission Dynamics and Control of Mumps in Mainland China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;15(1)
72. Werner CA. Mumps orchitis and testicular atrophy; occurrence. *Ann Intern Med*. 1950;32(6):1066-74
73. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1567-74
74. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, Oliva R, Guerrero ML, Reyes R, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control--Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):374-80
75. Reed D, Brown G, Merrick R, Sever J, Feltz E. A mumps epidemic on St. George Island, Alaska. *Jama*. 1967;199(13):113-7
76. Russell RR, Donald JC. The neurological complications of mumps. *Br Med J*. 1958;2(5087):27-30
77. Witte JJ, Karchmer AW. Surveillance of mumps in the United States as background for use of vaccine. *Public Health Rep (1896)*. 1968;83(2):5-100
78. Witte CL, Schanzer B. Pancreatitis due to mumps. *Jama*. 1968;203(12):1068-9
79. Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chicken pox and hepatitis. *N Engl J Med*. 1966;274(14):768-71
80. CDC. Mumps Surveillance: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1972
81. Barskey AE, Glasser JW, LeBaron CW. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine*. 2009;27(44):6186-95
82. CDC. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50(49):1117
83. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JM, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1580-9
84. Klinge J, Lugauer S, Korn K, Heining U, Stehr K. Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9-11, 12-14 or 15-17 months of age. *Vaccine*. 2000;18(27):3134-40
85. Gothefors L, Bergström E, Backman M. Immunogenicity and reactogenicity of a new measles, mumps and rubella vaccine when administered as a second dose at 12 y of age. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(7):545-9
86. LeBaron CW, Forghani B, Beck C, Brown C, Bi D, Cossen C, et al. Persistence of mumps antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(4):552-60
87. Hilleman MR, Weibel RE, Buynak EB, Stokes J, Jr., Whitman JE, Jr. Live attenuated mumps-virus vaccine. IV. Protective efficacy as measured in a field evaluation. *N Engl J Med*. 1967;276(5):252-8
88. Kim-Farley R, Bart S, Stetler H, Orenstein W, Bart K, Sullivan K, et al. Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol*. 1985;121(4):593-7
89. Chaiken BP, Williams NM, Preblud SR, Parkin W, Altman R. The effect of a school entry law on mumps activity in a school district. *Jama*. 1987;257(18):2455-8
90. Cheek JE, Baron R, Atlas H, Wilson DL, Crider RD, Jr. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population. Evidence for large-scale vaccination failure. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(7):774-8
91. Chamot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C. [Estimation of the efficacy of three strains of mumps vaccines during an epidemic of mumps in the Geneva canton (Switzerland)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1998;46(2):100-7
92. Hersh BS, Fine PE, Kent WK, Cochi SL, Kahn LH, Zell ER, et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr*. 1991;119(2):187-93
93. Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine*. 2005;23(31):4070-4
94. Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J, et al. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children. *Vaccine*. 2009;27(15):2089-93
95. Broliden K, Abreu ER, Arneborn M, Böttiger M. Immunity to mumps before and after MMR vaccination at 12 years of age in the first generation offered the two-dose immunization programme. *Vaccine*. 1998;16(2-3):323-7
96. Hanna-Wakim R, Yasukawa LL, Sung P, Arvin AM, Gans HA. Immune responses to mumps vaccine in adults who were vaccinated in childhood. *J Infect Dis*. 2008;197(12):1669-75
97. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2008;197(7):950-6
98. Jokinen S, Osterlund P, Julkunen I, Davidkin I. Cellular immunity to mumps virus in young adults 21 years after measles-mumps-rubella vaccination. *J Infect Dis*. 2007;196(6):861-7
99. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(4):867-72
100. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):563-5
101. CDC. Mumps outbreak on a university campus California, 2011. *MMWR* 2012;61:986-9

SimbiFlora

Număr semnificativ de
UFC și tulpini lactice



SIMBIOZA care reglează DISBIOZA



www.nutriensa.ro
www.antibiotice.ro



Vaccinurile combinate

Prof. dr. Doina Azoică¹, asist. univ. dr. Alice-Nicoleta Azoică^{1,2}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

2. Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași

Vaccinurile combinate includ mai multe structuri antigenice în același preparat administrat, fiind astfel asigurată o protecție simultană mai largă. Vaccinurile combinate au fost împărțite de către Organizația Mondială a Sănătății în două categorii: vaccinuri care conțin mai multe antigene într-un singur preparat și care protejează împotriva mai multor boli și cele care conțin diferite tulpini sau serotipuri ale aceluiași microorganism, prevenind o anumită infecție (1). Vaccinurile combinate care conțin structuri antigenice de la specii microbiene diferite sunt prezentate în mai multe asocieri sub formă de: bivalenturi (diftero-tetanoș, rujeolă-rujeolă); trivalenturi (diftero-tetanoș-pertussis, diftero-tetanoș-poliomielită, rujeolă-rujeolă-parotidită); tetravalenturi (diftero-tetanoș-pertussis-poliomielită; diftero-tetanoș-pertussis-hepatită virală B; rujeolă-rujeolă-parotidită-varicelă); pentavalenturi (diftero-tetanoș-pertussis-poliomielită-*Haemophilus influenzae b*); hexavalenturi (diftero-tetanoș-pertussis-poliomielită-hepatită virală B-*Haemophilus influenzae b*).

Calitățile vaccinurilor combinate au dus la utilizarea acestora preponderent în practica pediatrică, în ultimele decenii. Avantajele vaccinurilor combinate constau în: imunogenicitate similară cu cea a vaccinurilor monocomponente, dar în administrarea simultană a mai multor structuri antigenice; adaptarea schemelor la programele de vaccinare moderne fără suprasolicitare sistemului imun al copilului; diminuarea expunerii la proteine și polizaharide vaccinale în exces prin înlocuirea cu componente înalt imunogene și mai puțin reactogene; evitarea expunerii repetate la adjuvanți sau stabilizatori prin reducerea numărului de injecții; modul convenabil de administrare într-o singură injecție (Tabelul 1) (2). Vaccinurile combinate reprezintă un mijloc important de simplificare și îmbunătățire a acoperirii vaccinale prezentând multiple beneficii (Tabelul 2), atât pentru copil, cât și pentru părinți (mai puține injecții generează un disconfort mai redus și mai puține vizite la medic).

De asemenea, sunt documentate beneficii pentru furnizorii serviciilor de sănătate (acceptarea strategiilor de vaccinare simplificate, logistica simplificată pentru stocarea și transportul unui număr mai mic de produse vaccinale, disponibilitatea personalului medical și pentru alte activități medicale nu numai cele de vaccinare), pentru comunitate (scăderea costurilor pentru asigurarea lanțului de frig, ambalaje etc; complianță mai bună a populației; acoperire vaccinală îmbunătățită; eficiență mai mare pe termen lung a programelor de vaccinare; reducerea costurilor economice legate de boală) (2,3).

EXPERIENȚĂ

Dacă la început de secol XX copiii primeau un singur preparat vaccinul (vaccinul împotriva variolei), odată cu obținerea de noi vaccinuri, la debutul secolului XXI, numărul de vaccinuri necesare pentru a fi administrate de la naștere până la vârsta de doi ani a crescut de la 11 la 20, fiind astfel necesare multiple vizite la medic și numeroase injecții pentru administrarea acestora.

Tabelul 1. Particularitățile vaccinurilor combinate

| |
|--|
| ▪ imunogenicitate similară cu cea a vaccinurilor monocomponente administrate simultan |
| ▪ pot fi adaptate programele de vaccinare moderne |
| ▪ nu „suprasolicită” sistemului imun al copilului |
| ▪ diminuează expunerea la proteine și polizaharide vaccinale în exces, acestea fiind înlocuite cu componente înalt imunogene și mai puțin reactogene |

Vaccinurile combinate au fost utilizate în Statele Unite încă de la mijlocul anilor 1940. Progresul vaccinologiei moderne permite utilizarea simultană a tot mai multe structuri antigenice noi în scopul prevenirii unor boli infecțioase care pot să prezinte o evoluție gravă, mai ales în primii ani de viață. Inițial vaccinurile combinate împotriva tusei convulsive, difteriei și tetanosului au inclus anatoxinele difterice și tetanice asociate cu antigenele pertussis celulare (DTwP), fiind recomandat sugarilor și copiilor în perioada 1940 și 1990. S-a renunțat ulterior la acestea din cauza efectelor indenzirabile produse, în special de componenta pertussis celulară. Vaccinurile combinate pentavalente: difterie-tetanoș-pertussis acelular-hepatită B-poliomielită inactivat (DTaP-HBV/IPV) sau difterie-tetanoș-pertussis acelular-poliomielita inactivat și *Haemophilus influenzae* tip b sunt completate de vaccinul combinat hexavalent difterie-tetanoș-pertussis acelular-hepatită B-poliomielită inactivat și *H. influenzae* tip b (DTaP-HBV-IPV/Hib), primul produs fiind autorizat în Europa în anul 2000 (Infanrix hexa, GSK), și respectiv, în 2013 (Hexacima, Sanofi Pasteur) (3,4). Experiența acumulată în practica pediatrică curentă (studii clinice publicate și date de supraveghere) au demonstrat că preparatele vaccinale sunt înalt imunogene și bine tolerate. Acestea sunt încadrate în programe cu scheme diferite de vaccinare, având avantajul de a fi compatibile în administrarea concomitentă și cu alte vaccinuri autorizate (ex: vaccinul pneumococic conjugat) (5-7). Majoritatea țărilor recomandă completarea schemei primare de vaccinare DTaP în primele 6 luni de viață (2-3-4 luni sau 2-4-6 luni), însă programele de vaccinare pot diferi semnificativ între țări.

În Europa, prima doză din schema primară de vaccinare se realizează la vârsta de 2 luni pentru 20 de țări. O altă schemă presupune administrarea primei doze la 3 luni, pentru 10 țări, cu completarea ulterioară a schemei cu cele 3 doze, până la 12 luni (8). Majoritatea țărilor recomandă însă doze de rapel în al doilea an de viață (9).

Vaccinul hexavalent poate fi administrat sugarilor prematuri care trebuie vaccinați în funcție de vârsta cronologică, după aceeași schemă de vaccinare ca și sugarii născuți la termen. Vârsta gestațională mai scăzută pare să fie asociată cu titruri mai mici de anticorpi împotriva unor antigene introduse în vaccin (ex: HepB, Hib, poliovirus tip 1 și pertussis), dar cu toate acestea se consideră că vaccinul hexavalent prezintă, în ansamblu, o imunogenitate bună, inclusiv la această categorie de copii prematuri (10).

IMUNOGENICITATEA

Imunogenicitatea – inclusiv anti-difterie, tetanos, hepatită B, pertussis cu componentele hemaglutinină filamentoasă (FHA), pertactină (PRN), poliribosil ribitol fosfat (PRP), poliomielita cu serotipurile 1, 2 și 3 – este estimată prin valorile obținute pentru diferitele tipuri de vaccinuri combinate (11). În studii clinice, răspunsurile obținute prin nivelul de anticorpi sunt cel puțin la fel de mari cu titrurile prag, considerate a fi corelate cu protecția, și au fost observate la majoritatea subiecților, indiferent de schema de administrare. La o lună după finalizarea schemei primare cu trei doze, în primele șase luni de viață, ratele de seroprotecție au variat între 91,0% (57,4% prag anti-PRP $\geq 1,0\text{g/ml}$) și 100% pentru difterie, tetanos, VHB, VPI și Hib, iar raportul ratelor de seroconversie/seropozitivitate a fost de 85,1-100% pentru antigenelor 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 antigenelor pertussis (12,13).

Cele trei vaccinuri hexavalente autorizate în Europa sunt în general considerate similare, cu toate că au fost observate unele diferențe în răspunsurile imune la antigene comune, acestea putând fi determinate de diferențele de compoziție și formulare, dar relevanța clinică a acestora nu a fost stabilită.

Disponibilitatea vaccinului DTaP-HBV-IPV/Hib, care a fost deja utilizat în practică de peste 20 de ani, a permis colectarea unui număr important de date privind imunogenicitatea, siguranța și eficacitatea sa pe termen lung, în numeroase studii clinice efectuate și după punerea sa pe piață (14).

EFICACITATEA ÎN PRACTICĂ

În Germania, vaccinul anti-*Haemophilus influenzae type b* a fost introdus sub forma unui vaccin combinat DTaP în anul 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 schemei complete de vaccinare primară, și 100% după rapel (12).

Vaccinarea anti-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 tip catch up a fost introdus, de asemenea, pentru copiii cu vârsta mai mică de patru ani. Deși inițial ratele de boală 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 înregistrată și în Irlanda. Ca o consecință a acestui fapt au fost ulterior recomandate și dozele de rapel.

Calitatea și dezvoltarea de anticorpi protectori specifici anti-Hib s-au dovedit a fi echivalente la subiecții care au primit vaccinarea primară și rapel cu vaccinul Hib, administrat fie singur, fie ca parte a vaccinurilor combinate DTaP-HVB-VPI/Hib, sau alte combinații DTaP-Hib (12,13).

O analiză a vaccinurilor care conțineau pertussis acelușar în asociere cu trei sau mai multe componente a demonstrat că acestea au avut o eficacitate mai mare împotriva tusei convulsive decât cele care conțineau numai una sau două componente. Aceste constatări sugerează că cei care au primit

vaccinul DTaP-HBV-IPV/Hib au fost relativ mai bine protejați împotriva tusei convulsive, deși titrurile antipertussis au fost echivalente în vaccinurile DTaP-HBV-IPV/Hib și DTaP-IPV-Hib (15).

SIGURANȚĂ. REACȚII ADVERSE.

Siguranța vaccinului 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), fie 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), a fost raportată o incidență scăzută a evenimentelor prin afectarea activităților zilnice normale, în primele 4 sau 8 zile după vaccinare (12).

Incidența reacțiilor adverse (RA) pentru schema de vaccinare primară a variat între 0 și 10% din dozele administrate. În toate studiile desfășurate, tolerabilitatea a fost, în general, similară sau superioară cu cea a vaccinului de control.

Dintre evenimentelor adverse raportate într-o meta-analiză (11), durerea și edemul local au fost diferite în cazul vaccinului combinat DTaP-HBV-IPV/Hib și vaccinurile cu componentele administrate separat (durere: RR=0,79, 95% CI: 0,69-0,91; edem: RR=0,87, 95% CI: 0,78-0,98) explicat de faptul că injecțiile suplimentare care pot genera astfel de reacții sunt evitate prin utilizarea vaccinurilor combinate. În același studiu, grupul care a primit DTaP-HBV-IPV/Hib a avut un risc mai mare de febră decât grupul care a primit DTaP-HBV-IPV+Hib (RR=1,13; IC 95%: 1,02-1,26; p=0,021) sau DTaP-IPV-Hib+HBV (RR=1,26; IC 95%: 1,08-1,47; p=0,003) ceea ce a fost în concordanță cu rezultatele unui studiu raportat anterior, care a indicat faptul că febra a fost cea mai frecventă reacție sistemică imediată care a apărut la copiii care au primit vaccinuri cu antigenul DtaP (16).

Studiile privind administrarea vaccinurilor hexavalente la prematuri au arătat o incidență similară sau mai mică a evenimentelor adverse atât locale, cât și sistemice la acestea, comparativ cu sugarii la termen, posibil ca urmare a capacității mai scăzute de a induce un răspuns inflamator, chiar și atunci când vaccinurile combinate au fost administrate concomitent cu vaccinul pneumococic. Sugarii prematuri care au prezentat episoade de apnee după vaccinarea hexavalentă au fost cei care se aflau în condiții clinice critice (ex: sepsis anterior cu debut tardiv), care au avut nevoie de un aport mai mare de oxigen prin asigurarea unei presiuni pozitive de tip continuu la nivelul căilor respiratorii, și care au înregistrat un istoric anterior pentru episoade similare, în special cu 24 de ore înainte de vaccinare (10).

IMPACTUL VACCINURILOR COMBinate

Vaccinurile combinate s-au dovedit a fi asociate cu o acoperire vaccinală crescută, ca urmare a facilității administrării simultane a mai multor componente antigenice (11).

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) (12,17).

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. Un studiu efectuat în Malaezia a demonstrat că utilizarea unui vaccin combinat hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib a determinat cheltuieli mai reduse/doză, ceea ce a generat economii substanțiale de costuri directe și indirecte pentru furnizorii de servicii medicale și părinți. Un studiu din China din 2019 a raportat economii semnificative pentru familiile din provincia Guangdong, ca urmare a administrării vaccinurilor combinate (11).

Tabelul 2. Avantajele vaccinurilor combinate

| Pentru copii și părinți |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ mai puține injecții ▪ disconfort redus ▪ mai puține vizite la medic |
| Pentru furnizorii serviciilor de sănătate |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ acceptanță crescută din partea sistemului ▪ logistică pentru stocare și transport simplificată ▪ personalul medical devine disponibil pentru alte activități medicale |
| Pentru comunitate |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ scăderea costurilor în ansamblu (lanțul de frig, ambalaje...) ▪ acceptanță mai bună din partea decidenților ▪ acoperire vaccinală îmbunătățită ▪ eficiență mai mare a programelor de vaccinare ▪ reducerea cheltuielilor directe și indirecte legate de boală |

COADMINISTRAREA

Administrarea vaccinurilor combinate concomitent cu alte vaccinuri oferă premisele pentru facilitarea aplicării diverselor scheme de vaccinare și complianță îmbunătățită 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 pneumococice, meningococice, rujeolă-oreion-rubeolă-varicelă și anti-rotavirus (13,18,19).

Cercetările au arătat că administrarea concomitentă la sugari de DTaP-HVB-VPI/Hib cu vaccin anti-rotavirus nu afectează răspunsul imun la oricare dintre antigenele administrate (studii efectuate în șase țări europene). Astfel, 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 un vaccin DTaP și placebo (13).

Administrarea într-un program mixt a vaccinului hexavalent cu un vaccin meningococic C conjugat (MCC) nu a determinat reducerea răspunsului imun la antigenele vaccinale, fapt constatat în cazul ambelor preparate (18). Studiile care au evaluat răspunsul imun la vaccinul hexavalent în schema simultană cu un preparat pneumococic conjugat au demonstrat acceptabilitatea imunogenicității și a profilurilor de siguranță ale vaccinului combinat, atunci când este administrat concomitent cu alte vaccinuri (19).

Vaccinurile combinate sunt larg acceptate și utilizate în programele de vaccinare pediatrică, contribuind la îmbunătățirea acoperirii vaccinale (11,12). Utilizarea de mai mult

de două decenii a acestor vaccinuri a permis acumularea de dovezi care să susțină includerea acestor preparate în programele flexibile de vaccinare actuale. Pe lângă demonstrarea imunogenicității crescute, siguranței și eficacității în prevenirea simultană a mai multor boli se remarcă argumentarea că expunerea la mai multe antigene, în același timp, prin administrarea unui vaccin combinat nu produce supraîncărcarea sistemului imunitar al copiilor, fapt ce a contribuit semnificativ la creșterea complianței la vaccinare (20). ■

Bibliografie

- World Health Organization. Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. 2005. Available online: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.05.pdf. 2005
- Centers for Disease Control and Prevention. Combination Vaccines. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/why-vaccinate/combo-combination-vaccines.html> (accesat august 2022)
- Tafreshi, S.H. Efficacy, safety, and formulation issues of the combined vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2020, 19, 949–95
- Chitkara, A.J.; Parikh, R.; Mihalyi, A.; Kolhapure, S. Hexavalent Vaccines in India: Current Status. *Indian Pediatr.* 2019, 56, 939–950
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Pediatrics.* 1999;103:1064–1077
- Piyali Mukherjee P, Akpoa E.I.H, Kuznetsova A et al. Hexavalent vaccines in infants: a systematic literature review and meta-analysis of the solicited local and systemic adverse reactions of two hexavalent vaccines. *Expert Review Vaccines.* 2021, 20, 3, 319–330. doi.org/10.1080/14760584.2021.1892493
- Dolhain J, Janssens W, Dindore V, Mihalyi A. Infant vaccine co-administration: review of 18 years of experience with GSK's hexavalent vaccine co-administered with routine childhood vaccines. *Expert Review Vaccines* 2020, 19, 5, 419–443
- doi.org/10.1080/14760584.2020.1758560
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2022. Vaccination schedules for each European country and specific age groups
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2022. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vaccine Recommendations and Guidelines
- Chiappini E, Petrolini C, Caffarelli C, Calvani M, Cardinale F, Duse M, et al. Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Ital J Pediatr* 2019; 45:14
- Liu B, Bing Cao B, Wang C et al. Immunogenicity and Safety of Childhood Combination
- Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines.* 2022, 10, 472
- doi.org/10.3390/vaccines10030472
- Zepp F, Schmitt H-J, Cleerhout J et al. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa™ (DTPa-HVB-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Reviews Vaccines.* 2009, 8, 6, 663–678. doi 10.1586/erv.09.32
- 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
- Knuf M, Haas H, Garcia-Corbeira P et al. Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies? *Vaccine.* 2021, 39, 6025–6036
- Zhang, L.; Prietsch, S.O.; Axelsson, I.; Halperin, S.A. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, Cd001478
- McGirr, A.; Fisman, D.N. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2015, 135, 331–343
- Burlea M (sub coord). *Recomandari de vaccinare în Pediatrie.* Edit. Medicala Amaltea, București, 2012
- Martinón-Torres F, Boissard F, Thomas S et al. Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP5-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP5-IPV-Hib). *Vaccine.* 2017; 27; 35(30):3764–3772. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.043
- Tapíero Bruce, Halperin Scott A, Dionne Mark et al. Safety and Immunogenicity of a Hexavalent Vaccine Administered at 2, 4 and 6 Months of Age With or Without a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. A Randomized, Open-label Study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013, 32, 1, 54–61
- doi: 10.1097/INF.0b013e3182717edf
- Offit PA, Quarles J; Gerber MA et al. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics.* 2002; 109(1): 124–129

Microbiota și alimentația bebelușilor

LINEX[®] BABY
picături orale, suspensie

Grupul de microorganisme care populează tractul gastrointestinal uman îndeplinește numeroase funcții, de la **favorizarea procesului de digestie** până la capacitatea de a interacționa cu **sistemul imunitar**.¹

În cazul nou-născuților la termen alimentați la sân, tractul digestiv va fi populat în special cu **bifidobacterii**. Această rată (1000/1 în favoarea bifidobacteriilor) se stabilește aproximativ în a 6-a zi după naștere.

În cazul copiilor care nu sunt alimentați natural și care primesc diferite formule artificiale de lapte, bifidobacteriile **sunt de 10 ori mai puține**, iar **riscul colonizării cu specii condiționat patogene crește**. Prin compoziția sa, laptele matern contribuie la dezvoltarea bifidobacteriilor.²

Dezvoltarea normală a microflorei intestinale a copiilor poate fi afectată în anumite situații, de exemplu, în cazul unei îmbolnăviri sau al administrării antibioticelor.

Administrarea probioticelor poate suplimenta numărul bacteriilor benefice din tractul intestinal al sugarului astfel având efecte benefice asupra sănătății organismului acestuia.

0+
din prima
zi de viață*



Compliantă crescută
Fără gust, fără miros



Fără lactoză,
fără gluten



Ușor de administrat
6 picături - o singură dată / zi



Din prima zi de viață*



Înainte de utilizare,
agitați foarte bine flaconul

ILT-LIN-01/22-06

* Se recomandă ca utilizarea LINEX BABY picături orale la nou-născuți să fie avizată de medicul pediatru.

1. Gorbă MA. Clin gastroent and hepatology. 2012;10:960-968. 2. Kalliomäki, et al. Am J Clin Nutr. 2008;87(3):534-538

Infecția cu rotavirus

Prof. dr. Doina-Anca Pleșca

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

Diareea reprezintă a doua cauză de deces la copiii sub cinci ani, provocând aproximativ 500.000 de decese anual la nivel mondial (1,20). Rotavirusul reprezintă principala etiologie a diareei și, în special, a gastroenteritei acute severe care apare la sugarii și copiii mici, determinând anual spitalizări și decese pediatrie în întreaga lume (2,3). Infecția cu rotavirus este aproape universală, afectând majoritatea copiilor în primii cinci ani de viață. Se estimează că, în lume, au loc 138 de milioane de cazuri de diaree produse de rotavirus și 215.000 de decese în fiecare an (4,5). S-a descoperit că rotavirusul este agentul cauzal care determină aproximativ 40% dintre spitalizările copiilor pentru gastroenterită acută în întreaga lume (1,2). Într-un studiu multicentric realizat în Turcia în perioada 2005-2006, s-a constatat că rotavirusul a fost agentul cauzal în 32,4-67,4% dintre cazurile internate cu diagnosticul de gastroenterită acută, la copiii cu vârsta sub cinci ani (6).

ETIOLOGIE

Rotavirusul este un virus ARN dublu catenar din familia *Reoviridae*, compus din trei structuri concentrice care cuprind un genom viral format din 11 segmente de acid ribonucleic dublu catenar (ARN). Învelișul exterior conține două proteine importante, și anume: VP7 sau proteina G (glicoproteină, bază pentru tipul G de virus) și VP4 sau proteina P (proteină sensibilă la protează, bază pentru tipul P de virus). Proteinele VP7 și VP4 definesc serotipul virusului având un rol antigenic (7,8). În plus, aceste proteine stimulează sinteza anticorpilor neutralizanți. Din perspectivă globală, cinci tulpini, adică G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] și G9P[8], sunt responsabile în ultimii ani de majoritatea gastroenteritelor severe (90%) la copii (9,15). Cu toate acestea, datele epidemiologice arată că în unele țări din Asia și Africa există o diversitate mai mare de tulpini, cu mai multe tipuri de rotavirus, care circulă simultan. Chiar și în aceeași zonă geografică, tipurile predominante pot varia de la un sezon la altul (15).

PATOGENIA INFECȚIEI NATURALE

În cazul rotavirusului, transmiterea infecției se realizează pe cale fecal-orală. Virusul pătrunde pe cale enterală, ajungând la nivelul epiteliului vilos de la nivelul intestinului subțire, unde are loc replicarea virală. Infecția poate determina scăderea absorbției intestinale de sodiu, glucoză, apă și, totodată, la scăderea cantității de lactază intestinală, fosfatază alcalină, producând o diaree secretorie, izotonă (10,11).

Rotavirusul este un virus foarte stabil în mediu și de aceea este extrem de contagios, determinând infecții digestive comunitare, dar și infecții nosocomiale.

Protecția împotriva infecției cu rotavirus este mediată atât de componentele umorale, cât și de cele celulare ale sistemului imunitar (15). În urma primei infecții, se apreciază că răspunsul imunitar este îndreptat în principal împotriva serotipului viral specific (adică un răspuns homotipic), în timp ce un răspuns de tip anticorp heterotipic, mai larg, este declanșat în urma a ≥ 1 infecție ulterioară cu rotavirus (15).

Prima infecție produsă de rotavirus nu induce, de obicei, o memorie imunologică permanentă (imunitate permanentă). Cu toate acestea, 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 (3,4).

Reinfecțiile pot să apară însă la orice vârstă. Acestea conferă o protecție progresiv mai mare și sunt, în general, mai puțin severe din punct de vedere al manifestărilor clinice comparativ cu infecția inițială. Infecțiile recurente cu rotavirus afectează persoanele de toate vârstele și sunt de obicei asimptomatice sau produc o formă ușoară de, care poate fi precedată sau însoțită de vărsături și febră moderată.

Anticorpii serici anti-VP7 și anti-VP4 care se produc la nivelul mucoasei intestinale sunt importanți pentru protecția copilului împotriva bolii. Imunitatea mediată celular deține un rol important în recuperarea după infecție și în protecția ulterioară a pacientului.

EPIDEMIOLOGIE

Înainte ca vaccinurile împotriva rotavirusului să fie disponibile pentru prima dată în 2006, aceste virusuri infectau aproape fiecare copil până la vârsta de 3-5 ani (1,15,20). La nivel global, rotavirusul a fost cauza principală de diaree severă asociată cu deshidratare la copiii cu vârsta mai mică de cinci ani, determinând aproximativ 500.000 de decese în copilărie și peste două milioane de spitalizări în întreaga lume în anul 2000. Aceste date au demonstrat necesitatea unor intervenții eficiente la începutul primului an de viață al copilului, pentru a reduce povara globală a gastroenteritei severe cu rotavirus (RVGE) (20). Virusul este răspândit peste tot în lume, dar prevalența tulpinilor variază în funcție de zona geografică. În zonele temperate, boala este mult mai răspândită toamna și iarna. 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 și o morbiditate și mortalitate semnificativă (1,20).

Incidența infecției cu rotavirus este similară atât în țările dezvoltate cât și în țările în curs de dezvoltare, sugerând că igiena îmbunătățită nu este suficientă pentru a preveni contaminarea. Sugarii mai mici de 3 luni au un risc relativ scăzut de infecție cu rotavirus, probabil din cauza anticorpilor transferați de la mamă și, eventual, datorită alăptării (10). Incidența cea mai mare a bolii clinice se regăsește în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 3 și 35 de luni.

Până la vârsta de 5 ani, patru din cinci copii va avea un episod de GERV și, deși nu fiecare infecție cu rotavirus (inclusiv prima infecție) este simptomatică, unul din cinci copii va vizita un serviciu medical și 1 din 65 de copii va fi spitalizat. Infecția cu rotavirus la adulți este, de obicei, asimptomatică, dar poate provoca boli diareice în rândul persoanelor contaminate (1,10). Aproximativ 30-50% dintre toate spitalizările pentru gastroenterită acută din SUA la copiii sub 5 ani sunt datorate infecției cu rotavirus (14).

Din datele publicate, procentul mediu pentru spitalizare din cauza GERV, disponibil doar în opt țări din Europa Centrală și de Est, a variat între 12% și 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 pentru un episod de boală a fost estimat în anul 2009 la 687,78 de dolari pentru GERV comunitară (10,14).

Grupurile cu risc crescut pentru infecția cu rotavirus sunt copiii care frecventează creșele sau alte unități de îngrijire, copiii spitalizați (infecții nosocomiale), părinții și cadrele medicale care îngrijesc copilul bolnav în spital, copiii și adulții cu imunodeficiențe (imunodeficiențe combinate severe – SCID, HIV, copiii transplantați etc.) (10,14).

CALEA DE TRANSMITERE

Virusul este foarte stabil în mediu, rezistent față de dezinfectanții uzuali și poate să persiste timp de săptămâni sau luni pe suprafețe sau obiecte contaminate. Infecția cu rotavirus este foarte contagioasă (1,2).

Persoanele infectate pot să elimine cantități mari de virus prin scaun începând cu aproximativ două zile înainte de debutul diareei și până la zece zile de la debutul simptomatologiei (1,2). Rotavirusul poate fi detectat în scaunul persoanelor cu imunodeficiență la mai mult de 30 de zile de la infectare. Persoanele infectate elimină cantități mari de particule virale/g de scaun. Doza infectantă este foarte redusă, uneori fiind suficiente câteva particule, ceea ce explică contagiozitatea foarte mare a virusului.

Răspândirea intrafamilială, în instituții, spitale, creșe, este comună. Sursa de agent patogen este omul bolnav care cantonează virusul în tractul gastrointestinal și îl elimină prin scaun, deci transmiterea infecției se realizează pe cale enterală. Virusul pătrunde la nivelul epiteliului vilos intestinal unde are loc replicarea virală. Infecția poate determina scăderea absorbției intestinale de sodiu, glucoză, apa și, totodată, la scăderea valorilor de lactază intestinală, fosfatază alcalină, producând o diaree secretorie, izotonă (10,11).

Virusul este prezent în materiile fecale putând contamina diferite suprafețe prin intermediul mâinilor nespălate corespunzător după folosirea toaletei sau după schimbarea scutecelor contaminate. De asemenea, virusul se mai poate răspândi prin intermediul obiectelor contaminate precum clanța de la ușa de la baie, jucăriile copilului infectat etc (11). Deși calea de transmitere fecal-orală este cel mai frecvent incriminată în apariția episoadelor de boală, rotavirusul poate fi excretat și prin particulele de salivă emise în timpul strănutului sau acceselor de tuse (11). Trebuie menționat că există purtători sănătoși de rotavirus, care pot constitui surse de virus permanente (10).

Sumarizând, putem spune că 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 etc.).

TABLOU CLINIC

Perioada de incubație pentru boala diareică produsă de rotavirus este scurtă, de obicei de 1-3 zile, având o medie de 48 de ore. Manifestările clinice ale infecției sunt de gravitate variabilă, în funcție de rangul infecției.

Prima infecție care poate să apară după primele 3 luni de viață este în general cea mai severă și se caracterizează printr-un număr mare de scaune diareice (apoase, uneori asociate cu striuri de sânge), vărsături frecvente și febră, toate acestea contribuind la instalarea unui tablou de deshidratare severă (gura uscată, plâns fără lacrimi, se reduce cantitatea de urină, copilul devine somnolent, hiporeactiv, apatic). Până la 1/3 dintre copiii infectați cu rotavirus pot avea o temperatură mai mare de 39°C. Simptomele gastro-intestinale dispar în general în 3 până la 7 zile de la debutul afecțiunii (12).

În cazul infecțiilor ulterioare, boala poate să fie asimptomatică sau poate să determine diaree apoasă cu evoluție autolimitată. Caracteristicile clinice și aspectul scaunelor în diareea cu rotavirus sunt nespecifice, ca urmare, confirmarea etiologiei necesită teste de laborator.

DIAGNOSTIC

Rotavirusul este ușor detectabil în scaun. Metoda cea mai larg utilizată și disponibilă pentru confirmarea infecției cu rotavirus este detectarea antigenului în scaun prin test imunoenzimatic (EIM). Mai multe kituri comerciale de testare disponibile în prezent pot să detecteze un antigen comun al serotipurilor de rotavirusuri care produc îmbolnăvire la om. Aceste kituri sunt simple de utilizat, ieftine și foarte sensibile.

Alte tehnici (cum ar fi microscopia electronică, reacția de polimerizare în lanț PCR, hibridizarea acidului nucleic, analiza secvenței genice, culturile din scaun) sunt utilizate în principal în scopul cercetărilor științifice.

Antigenul viral 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.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Infecția cu rotavirus la sugarii și copiii mici poate determina **diaree severă, deshidratare, dezechilibru electrolitic, acidoză metabolică, șoc hipovolemic**.

Copiii cu imunodeficiență congenitală sau cu afecțiuni hematologice, copiii care au primit transplant de organ, pot dezvolta gastroenterite severe cu rotavirus sau forme prelungite de boală asociată cu **anomalii ale mai multor sisteme și organe, în special la nivelul rinichilor și ficatului** (12).

TRATAMENT

Nu există un tratament antiviral specific. Tratamentul este suportiv, și constă în reechilibrarea hidro-electrolitică prin administrarea soluțiilor de rehidratare orală sau intravenoasă, în funcție de toleranța orală a pacientului și de severitatea bolii.

Dieta și medicația simptomatică (antipiretice, antiemetice etc.), alături de administrarea suplimentelor de zinc, sunt măsuri adiacente în managementul bolii.

PROFILAXIE

O bună igienă, precum spălarea mâinilor, și curățenia sunt importante, dar nu sunt suficiente pentru a controla răspândirea bolii produsă de rotavirusuri. Vaccinul împotriva infecției cu rotavirus este cel mai bun mod de a proteja copilul împotriva bolii produsă de acest virus. Majoritatea copiilor (aproximativ 9 din 10) care primesc vaccinul vor fi protejați de boala severă produsă de rotavirus și aproximativ 7 din 10 copii vor fi protejați de boala cu rotavirus de orice grad de severitate.

În 2013, documentul de poziție al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind vaccinurile împotriva rotavirusului (RV) a recomandat ca vaccinurile RV să fie incluse în toate programele naționale de imunizare și să fie considerate o prioritate, în special în țările cu rate ridicate ale mortalității legate de gastroenterită RV (de exemplu, sudul și sud-estul Asiei și zona subsahariană din Africa). În iulie 2021 a fost elaborat un nou document de poziție, care îl înlocuiește pe cel din 2013 elaborat de OMS, privind vaccinurile împotriva rotavirusului. Au fost adăugate două vaccinuri suplimentare împotriva rotavirusului, precum și date actualizate de siguranță și eficacitate postautorizare pentru cele două vaccinuri anti rotavirus care erau utilizate anterior (15).

Primele două vaccinuri împotriva infecțiilor cu rotavirus avizate de OMS au fost: RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, SUA) în 2008 și Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia) în 2009. În 2018, două vaccinuri suplimentare au fost avizate de OMS: Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, India) și ROTASIIL (ser Institutul Indiei, India). Vaccinul împotriva rotavirusului fabricat de Institutul Lanzhou din China și Rotavin-M1, fabricat de Polyvac în Vietnam, sunt utilizate doar în anumite cazuri și în anumite țări, acestea nefiind disponibile la nivel internațional (15).

Profilaxia se poate asigura cu vaccin rotaviral uman, oral, administrat sub forma unei scheme de două (Rotarix[®]) sau trei doze, în funcție de vaccinul utilizat (a treia doză numai pentru vaccinurile cu rotavirus pentavalent RotaTeq[®]). Schema recomandată pentru vaccinul pentavalent (RotaTeq[®], RV5) este la vârsta de 2, 4 și 6 luni, în timp ce pentru vaccinul monovalent (Rotarix[®], RV1), administrarea se va face în două doze, respectiv la 2 și la 4 luni (15).

Centrul European de Control și Prevenție al Bolilor (ECDC) a publicat în iunie 2020 recomandările pentru vaccinarea împotriva infecțiilor cu rotavirus pentru grupurile de risc, care să includă următoarele categorii de pacienți pediatrici:

- prematuri născuți la <37 de săptămâni de gestație;
- sugari născuți cu greutatea la naștere <2.500 g;
- sugari cu malformații congenitale cu risc crescut de dereglare din cauza vărsăturilor și/sau a diareei.
- sunt recomandate două doze la vârsta de 6-9 săptămâni și la 3 luni;
- vaccinarea împotriva rotavirusului este recomandată și finanțată pentru copiii prematuri născuți în săptămâna 25-27 și până în săptămâna 32 de gestație;
- Rotarix se utilizează la nivel național, în două doze, la 6 săptămâni și la 3 luni. A treia doză este indicată numai atunci când este utilizat un vaccin pentavalent de rotavirus (RotaTeq).

Vaccinul împotriva rotavirusului poate fi administrat concomitent cu vaccinurile combinate sau monovalente: DTpa-VPI-Hib-Hep, vaccinul pneumococic conjugat și vaccinul meningococic serogrup C conjugat.

IMUNOPROFILAXIE

Având în vedere că imunitatea față de 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 acestor proteine (proteinele G sau G și P),

asigurând astfel protecție pentru serotipurile cel mai frecvent întâlnite la copiii sub 5 ani.

Vaccinurile împotriva infecțiilor produse de rotavirus (Rotarix[®], RotaTeq[®]) disponibile în România se găsesc sub formă lichidă, se administrează oral și asigură protecție pentru serotipurile circulante.

Eficacitatea clinică a vaccinului Rotarix[®] (vaccin monovalent uman)

Date din studii clinice arată că la doi ani după administrare, eficacitatea împotriva gastroenteritei cu rotavirus acută severă și împotriva spitalizărilor determinată de gastroenterocolita cu rotavirus (GERV), a fost de 90%, respectiv 96%, în șase țări din Europa, 96%, respectiv 100% în trei țări din Asia și de 81%, respectiv 83% în 11 țări din America Latină (15).

Cinci studii clinice 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, procentul variind între 76% și 85% (15).

Schema de vaccinare constă în două doze orale administrate la intervale de minimum 4 săptămâni între doze sau concomitent cu vaccinurile recomandate pentru grupa de vârstă (la 6 săptămâni și la 3 luni) (15).

Alăptarea nu pare să diminueze răspunsul imun determinat de vaccin, așa încât sugarii care sunt alăptați ar trebui să fie vaccinați conform schemelor recomandate. De precizat însă este faptul că 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 doar o imunitate parțială.

Eficacitatea clinică a vaccinului RotaTeq[®] (vaccin pentavalent uman)

RotaTeq[®] este un vaccin cu administrare orală care protejează sugarii și copiii mici împotriva gastroenteritei (diaree și vărsături) produsă de infecția cu rotavirus. Vaccinul conține cinci tipuri de tulpini vii de rotavirus. Când vaccinul este administrat unui sugar, sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) produce anticorpi împotriva celor mai frecvente tipuri de rotavirus. Acești anticorpi ajută la protecția împotriva gastroenteritei produsă de aceste tipuri de rotavirus.

O revizuire Cochrane recentă a vaccinurilor avizate de OMS a arătat ca vaccinurile împotriva rotavirusului au eficacitate împotriva RVGE severă (15). Eficacitatea a fost mai mare în țările în care mortalitatea era scăzută comparativ cu țările cu o mortalitate ridicată. Pe baza a 11 studii randomizate controlate (RCT) asupra vaccinului RotaTeq[®], a 15 RCT pentru vaccinul Rotarix[®], a unui trial randomizat efectuat pentru Rotavac[®] și două RCT pentru ROTASIIL[®], a fost observat gradul de protecție împotriva formelor severe de RVGE după 1 și/sau 2 ani de urmărire. Statistic, protecția a variat de la aproximativ 90-95% în țările cu mortalitate scăzută, la aproximativ 44-70% eficacitate în țările cu mortalitate ridicată. O subanaliză efectuată în țările cu mortalitate ridicată din Africa și Asia a arătat că cele patru vaccinuri au avut o eficacitate comparabilă din perspectiva vaccinurilor împotriva RVGE severă la 1 an de urmărire, protecția variind

de la 48% la 57%. În plus, RotaTeq s-a dovedit a fi eficient în prevenirea îmbolnăvirilor la prematuri (15).

Schema de vaccinare. Vaccinul va fi administrat oral sugarilor începând cu vârsta de 6 săptămâni până la 32 de săptămâni, în trei doze. Așadar, prima doză (2 ml) de RotaTeq® se poate administra începând cu vârsta de 6 săptămâni. Această primă doză trebuie administrată înaintea vârstei de 12 săptămâni (aproximativ 3 luni). RotaTeq® poate fi administrat la sugarii care au fost născuți prematur (sarcina având durata de cel puțin 25 săptămâni). Acești sugari trebuie să primească prima doză de vaccin între 6 și 12 săptămâni de la naștere. Se vor administra 3 doze de RotaTeq® la intervale de cel puțin patru săptămâni. Este important să se administreze copilului toate cele 3 doze de vaccin pentru protecția împotriva rotavirusului. Este de preferat ca toate cele trei doze să se administreze înainte de vârsta de 20-22 de săptămâni și toate cele trei doze trebuie administrate până cel mai târziu la vârsta de 32 de săptămâni (15).

Dacă prima doză de vaccin este cu RotaTeq®, se recomandă ca dozele ulterioare să fie tot de RotaTeq® (și nu alt vaccin rotavirus) pentru a completa schema de vaccinare.

EFICACITATEA VACCINURILOR

O meta-analiză recentă care a evaluat eficacitatea vaccinurilor Rotarix® și RotaTeq® în lumea reală a arătat că eficacitatea vaccinului împotriva RVGE severă, confirmată de laborator în rândul copiilor cu vârsta <12 luni, a fost de 86% în țările cu mortalitate scăzută, 77% în țările cu mortalitate medie și 63-66% în țările cu mortalitate ridicată. Printre copiii cu vârste cuprinse între 12-23 de luni, eficacitatea vaccinului împotriva rotavirusului confirmat de laborator a fost de 84-86% în țările cu mortalitate scăzută, 54% în țările cu mortalitate medie (unde s-a administrat doar Rotarix®) și 58% în țările cu mortalitate ridicată (unde s-a administrat doar Rotarix®) (15-17).

O meta-analiză care a centralizat date din țările cu venituri medii și mari a arătat că Rotarix® și RotaTeq® au eficacitate similară împotriva rotavirusului cu tulpini tip homotipic și heterotipic (15,16).

IMPACTUL VACCINULUI

Impactul global al vaccinului împotriva infecțiilor produse de rotavirus este evident. Astfel, vaccinarea a determinat reducerea cu 40% a prevalenței infecțiilor cu rotavirus ca urmare a introducerii vaccinului. Aceste date au fost documentate printr-o analiză obținută din 69 de țări care participă la Rețeaua de Supraveghere a Infecțiilor (GRSN), precum și din studii care au arătat reduceri ale spitalizărilor produse de bolile diareice determinate de rotavirus. În analiza GRSN, proporția medie de copii testați pozitiv la rotavirus, care au fost spitalizați pentru gastroenterită acută, a fost de 38% în spitalele santinelă înainte de introducerea vaccinului împotriva rotavirusului, în comparație cu 23% în unități sanitare după introducerea vaccinului împotriva rotavirusului. În plus, s-a observat o reducere a pozitivității de 40% a probelor din scaun (15). O analiză sistematică recentă care a înglobat studii clinice privind impactul vaccinului rotavirus în 47 de țări a arătat o reducere a ratei de mortalitate de 59% în cazul spitalizărilor cu rotavirus, de 36% în ceea ce privește spitalizările pentru gastroenterită

acută și de 36% în rata de mortalitate prin gastroenterită acută la copiii cu vârsta <5 ani după introducerea vaccinului împotriva rotavirusului (15).

DURATA PROTECȚIEI

O analiză recentă în care au fost incluse 48 de trialuri controlate (RCT) și-a propus să analizeze eficacitatea vaccinurilor pentru rotavirus împotriva RVGE severă la 2 săptămâni și, respectiv la 12 luni, de la ultima doză de vaccin.

În țările cu mortalitate scăzută și medie, estimările de eficacitate cumulată au fost ridicate la evaluările de la 2 săptămâni de la vaccinare (82-98%) și au oferit protecție durabilă la 12 luni (77-94%). În țările cu mortalitate ridicată, eficacitatea cumulată a fost mai mică la 2 săptămâni (66%) și a scăzut rapid până la 44% la 12 luni (15,18).

Studii de eficacitate asupra vaccinurilor Rotarix® și RotaTeq® întreprinse în țări bogate au demonstrat un nivel ridicat de protecție împotriva bolilor severe gastrointestinale în timpul celui de-al treilea an de viață (15,17,18). În plus, s-a constatat o reducere a prezentărilor la camerele de gardă/UPU sau spitalizări pentru RVGE până la vârsta de cel puțin 3 ani, și până la vârsta de 7 ani, pentru copiii care au primit RotaTeq® (15,18).

CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII GENERALE

Vaccinarea împotriva infecției cu rotavirus este contraindicată pentru sugarii cunoscuți cu o reacție alergică severă (anafilactică) la o componentă vaccinală sau ca urmare a unei doze de vaccin administrată anterior.

Copiii cu imunodeficiențe congenitale sau afecțiuni hematologice, transplant de organe solide, pot să dezvolte uneori forme de boală severe și prelungite, chiar fatale de gastroenterită cu rotavirus. Administrarea vaccinului antirotavirus la sugarii cu suspiciune sau diagnostic de imunodeficiență trebuie să fie bazată pe evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Vaccinul anti-rotavirus este contraindicat la sugari diagnosticați cu imunodeficiențe combinate severe (SCID).

De asemenea, vaccinul este contraindicat copiilor cu gastroenterită acută, moderată sau severă sau alte boli acute, și copiilor cu istoric de invaginație intestinală. Cu toate acestea, copiii cu afecțiuni acute ușoare pot fi vaccinați, în special în cazul în care întârzierea vaccinării va contribui la deplasarea momentului administrării primei doze de vaccin după vârsta de 15 săptămâni de viață. Vaccinarea trebuie amânată la sugarii care prezintă diaree sau vărsături.

Datele din literatură disponibile sugerează că sugarii cu istoric de invaginație intestinală ar putea fi la risc mai mare pentru un nou episod.

În timpul unui studiu (21) în care aproximativ 35.000 de sugari au primit RotaTeq® și 35.000 au primit placebo, șase sugari au prezentat invaginație intestinală la 42 de zile de la administrarea unei doze de RotaTeq®, comparativ cu cinci sugari la care această boală a apărut după vaccinarea cu placebo.

Riscul de invaginație după administrarea de vaccin Rotarix® a fost evaluată într-un studiu extins de siguranță care a fost efectuat în America Latină și în Finlanda, și în care au fost recrutați 63.225 de subiecți. În acest studiu s-a evidențiat că nu există un risc crescut de invaginație în lotul cu Rotarix®, comparativ cu lotul cu placebo (22).

Ca măsură de precauție, personalul medical trebuie să urmărească îndeaproape orice simptom care ar indica o invaginație (dureri abdominale severe, vărsături persistente care își modifică aspectul în bilioase, fecaloide, melenă, rectoragii, meteorism abdominal și/sau febră). Părinții sau persoanele care îngrijesc sugarii trebuie sfătuiți să raporteze prompt apariția acestor simptome.

REAȚII ADVERSE

În studii 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 copiii vaccinați a fost similară cu rata regăsită la copii nevaccinați. Nu au fost raportate reacții adverse grave.

RECOMANDĂRI VACCINALE

Vaccinul împotriva infecției cu rotavirus 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.

Vaccinul anti-rotavirus trebuie păstrat la frigider la o temperatură de 2-8°C și protejat de lumină. Vaccinul nu trebuie congelat. Perioada de valabilitate în cazul depozitării corespunzătoare este de 36 luni.

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 copiii sub 5 ani. În cazul utilizării vaccinului Rotarix, este recomandat ca cele două doze de vaccin să fie administrate concomitent cu primele două doze de DTP. Acest lucru asigură imunizare eficientă și reduce potențialul depășirii vârstei recomandate pentru administrare.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă vaccinarea de rutină a tuturor copiilor fără o contra-indicație certă. Vârsta minimă pentru vaccinare este de 6 săptămâni, iar cea maximă este de 6 luni. Selectarea schemei de vaccinare poate să depindă de tipul de vaccin ales și de complexitatea și complianța la administrare (19).

Recomandările ESPID/ESPGHAN pentru vaccinarea anti-rotavirus în Europa, publicate în mai 2008 precizează că vaccinarea împotriva infecțiilor cu rotavirus:

- să fie oferită tuturor copiilor sănătoși din 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.

Gastroenterita cu rotavirus nu este o boală raportabilă, testarea pentru infecția cu rotavirus nu este întotdeauna efectuată atunci când un copil se prezintă într-o unitate sanitară pentru o simptomatologie care sugerează a 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 asupra stării de sănătate a copiilor. ■

Bibliografie

1. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17: 909-948
2. Mehmet Fatih Dilen, Asena Sucu, et al. Knowledge and Awareness of Pediatricians About Rotavirus Infection and Vaccine, *J Pediatr Inf* 2022;16(1): e6-e12, DOI: 10.5578/ced.20229901
3. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper. Available on: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf> (Published January 2013.) Accessed date: 19 December 2019
4. Woyessa AB, Abebe A, Beyene B, Tefera M, Assefa E, Ketema H, et al. Rotavirus-associated acute diarrhoea outbreak in West Shewa Zone of Oromia Regional State, Ethiopia 2017. *Pan Afr Med J* 2019; 32:202
5. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Oct 28;2019(10)
6. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugöl Z, Yıldırım I, Çelik Ü, et al. Multicenter prospective study
7. on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009;200 (Suppl 1):234-8
8. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*. 1996;174(suppl 1): S 30-S36
9. Kirkwood CD. Genetic and antigenic diversity of human rotaviruses: potential impact on vaccination programs. *J Infect Dis*. 2010;202(suppl):S 43-S48
10. Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;1 4:847-856
11. Disease Factsheet about Rotavirus." European Centre for Disease Prevention and Control, 11 Sept. 2017, www.ecdc.europa.eu/en/rotavirus-infection/facts-afisat la 30.09.2022
12. Health. "Rotavirus Infection." Australian Government Department of Health and Aged Care, 11 Dec. 2017, www.health.gov.au/diseases/rotavirus-afisat la 30.09.2022
13. Mayo Clinic. "Rotavirus - Symptoms and Causes." Mayo Clinic, 2019, www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rotavirus/symptoms-causes/syc-20351300-afisat la 30.09.2022
14. "Rotavirus Infection - Children's Health Issues." MSD Manual Consumer Version, www.msdmanuals.com/home/children-s-health-issues/viral-infections-in-infants-and-children/rotavirus-infection-afisat la 30.09.2022
15. World Health Organization. WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage. Geneva, Switzerland: World Health Organization;2016. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/coverage/en/index4.html#external-icon
16. Rotavirus vaccin: WHO position paper - July 2021
17. Giaquinto C, et al.: Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with oral pentavalent in industrialized countries, *Hum Vaccin*, 2011;7: 734-748
18. Shioda K, et al: Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries; *Vaccine* 2020; 38: 323-329
19. Rogawski E et al. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study, *J Infect Dis*. 2018; 217 (6): 861-868
20. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 5-7 October 2020
21. Tate JE et al. Global, Regional and National estimates of rotavirus mortality in children < 5 years of age, 2000-2013. *Clinical Infect. Dis*. 2016; 62 Suppl: S96-S105
22. RotaTaq: Rezumatul caracteristicilor produsului, 2011
23. Rotarix: Rezumatul caracteristicilor produsului, 2018

Vaccinarea antipneumococică

Conf. dr. Oana-Gabriela Falup-Pecurariu

Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină, Braşov
Spitalul Clinic de Copii, Braşov

S*treptococcus pneumoniae* se găseşte în flora normală orofaringiană la majoritatea populaţiei, el colonizând între 27% și 65% dintre copii, și până la 10% dintre adulți. În anumite condiții el poate deveni patogen determinând boli mucoale, precum otita medie, pneumonia și sinuzita, dar și boli invazive precum septicemia și meningita. Pneumococul reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate la nivel global (1).

Începând cu anii 1911 s-au făcut eforturi pentru a dezvolta vaccinuri eficiente împotriva pneumococului. Odată cu dezvoltarea penicilinei, interesul pentru dezvoltarea vaccinurilor a scăzut. Cu toate acestea, începând cu anii 1940 s-a observat rezistența la penicilină, iar cercetările legate de vaccin au fost reluate (2). OMS notifica în anul 2017 pneumococul, ca fiind una dintre principalele 12 cauze de morbiditate la nivel global. Această notificare venea după ce se analizase rezistența înaltă la antibiotic a pneumococului, alături de imensa sa capacitate genetică de a se remodela, de a se transforma dintr-o stare comensală într-una patogenă (3). Actualmente există mai multe vaccinuri anti-pneumococ care sunt utilizate pentru profilaxia infecției pneumococice la diferite vârste.

AGENTUL ETIOLOGIC

Pneumococul este o bacterie Gram-pozitivă, facultativ anaerobă, dispusă în perechi sau în lanțuri, încapsulată, ceea ce îi va permite să evite fagocitoza. Având o multitudine de componente pe suprafața sa celulară, care permit aderența de celulele gazdă, precum și să scape de acțiunea sistemului imunitar, dar și să obțină nutrienți vitali pentru supraviețuire, pneumococul va reuși să determine invazie bacteriană (4).

Polizaharidele sunt cele care determină clasificarea în mai multe serotipuri, dar și baza pentru patogenitate (5,6). Au fost identificate peste 94 de serotipuri (7) pe baza reacției lor cu antiseruri specifice pentru polizaharidul capsular (8).

Mutațiile proteinelor responsabile de polimerizarea peretelui, proteinele care leagă penicilina, contribuie de fapt la creșterea rezistenței la antibiotic, care în sine este o problemă extrem de importantă a pneumococului (9). Peptidoglicanul este principalul component al peretelui celular al pneumococului (10).

Poate cea mai importantă caracteristică a pneumococului este posibilitatea transformării sale și mai ales posibilitatea de a evada inter- sau intraspecie (11).

Nu numai că poate evada, dar poate integra în interiorul genomului propriu informația și așa să determine apariția de noi serotipuri capsulare (12). Un ultim element care este implicat în colonizarea și invazia bacteriană este reprezentat de pili pneumococici (13). Pneumococul este capabil să exprime două tipuri de pili, de tip 1 și 2.

Un alt element important legat de portaj pare a fi deținut de factorii genetici (14). Nu în ultimul rând, un rol important îl joacă și imunitatea înăscută asupra clearance-ului mucoal, inclusiv interleukina 17A producătoare de Th17 CD4+, care este recunoscută ca fiind extrem de potentă în lupta

împotriva colonizării pneumococice și, implicit, a bolilor invazive determinate de pneumococ. Mai mult, o colonizare de succes a pneumococului este direct legată de încărcătura virală (15). Un număr relativ redus de serotipuri va determina boala mucosală sau invazivă (16).

PATOGENIA INFECȚIEI NATURALE

Factori de risc pentru infecție/boală

Vârsta – unul dintre principalii factori de risc față de infecția pneumococică, pe de o parte din cauza absenței imunității dobândite, iar pe altă parte din cauza imaturității imunologice a pacienților (17,18).

Sexul – cele mai multe studii au arătat predominanța sexului masculin în ceea ce privește afecțiunile pneumococice (19).

Rasa/etnia – indienii Navajo alături de cei Apache au cea mai mare rată de infecție în cadrul populației din Statele Unite ale Americii (20). Aceleași constatări sunt și la populația beduinilor din studiile din Israel (21). Populațiile care trăiesc în condiții mai precare sunt mai predispuși la infecție (22,23).

Sezonul – infecția pneumococică are un model sezonier, fiind mai frecvente infecțiile în perioada rece, toamnă-iarnă (24). Portajul nazal cunoaște la rândul său aceeași variație sezonieră (25).

Absența alimentației naturale – alt factor de risc în apariția bolii pneumococice care se pare că este mediată prin sistemul imun, respectiv prin IgA, lizozim și prin lactoferină (26).

Aglomerarea – crește riscul infecțiilor pneumococice, mai ales dacă avem de-a face cu condiții insalubre, încălzirea cu lemne, mai mult de doi frați în familie, igiena precară, dar și prin riscul numeroaselor infecții virale care favorizează achiziția pneumococică (27). Studiile populaționale au demonstrat faptul că grădinițele sunt, de asemenea, locuri unde achiziția de pneumococ este maximă (28), asociată fiind și cu un risc înalt de infecție invazivă pneumococică. În țările cu venituri mari, grădinițele sunt locurile cu risc maxim de otite medii acute, apărute din cauza pneumococului (29-31).

Condiții medicale – absența splinei, care are un rol fundamental în clearance-ul pneumococilor din torrentul sangvin (32). La copiii cu asplenie sau disfuncție splenică, riscul de boală pneumococică invazivă, precum și cel de deces, este de câteva ori mai mare comparativ cu cel al populației generale (33).

Formarea defectuoasă a anticorpilor care apare în agamaglobulinemia congenitală, hipogamaglobulinemia dobândită, dar și producerea defectuoasă a anticorpilor asociată malignităților sau HIV, asociază un risc mare de infecție pneumococică (34). Disfuncția neutrofilelor și neutropenia cresc riscul de boală pneumococică (35,36). Variațiile genetice care implică legarea lectinei de manoză sunt, de asemenea, implicate în infecțiile pneumococice (19). Anumite comorbidități pot crește semnificativ riscul de infecție. Dintre acestea, menționăm boala cardiacă cronică, sindromul nefrotic, diabetul zaharat tip 1, insuficiența renală cronică, astmul bronșic, afectarea neurologică (37).

RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC

Pentru a determina boala trebuie ca pneumococul să adere la celule, să se replice in situ, să scape de fagocitoză, dar și să determine inflamație sau să producă leziuni directe asupra celulelor, iar în anumite cazuri să circule în torentul sanguin (38). Există o permanentă luptă între factorii de invazie și cei de apărare, astfel încât chiar și în condiții de colonizare cu un anumit tip de pneumococ, datorită anticorpilor anticapsulari, nu se va ajunge la boală (39,40). Dacă pneumococul va ajunge în sinusuri, trompa lui Eustachio sau în bronhii, mecanismele de clearance vor determina rapid eliminarea acestuia. După dezvoltarea imunității umorale, colonizarea cu un anumit tip de lanț poate persista până la 12 luni, timp în care gazda este protejată de boala invazivă prin anticorpii anticapsulari de tip IgG. Întrucât există peste 98 de serotipuri distincte, ciclul de colonizare urmat de dezvoltarea imunității umorale se repetă de mai multe ori.

Progresul de la colonizare până la boala pneumococică are nevoie de două elemente: achiziția unui serotip față de care gazda nu este imună și o infecție virală care distruge epiteliul, deschizând practic drumul către boală, o altă afecțiune cronică, precum astmul, sau expunerea la fumul de țigară, care vor determina la rândul lor distrugerea integrității epiteliului respirator (41).

EPIDEMIOLOGIE

Pneumococul rămâne unul dintre principalii agenți care determină morbiditate și mortalitate la toate vârstele. Incidența bolii pneumococice este mare la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani și la adulții cu vârsta peste 65 de ani, dar cunoaște variații legate de sezon și de starea de sănătate (19).

Boala invazivă pneumococică la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani variază de la sub 100 de cazuri la 100.000 de cazuri în Finlanda, de la 1.000 la 100.000 în Australia la copiii aborigeni (42). Incidența bolii invazive este mai mare la populațiile defavorizate. Incidența bolii invazive în Europa de vest, în țări precum Marea Britanie, Finlanda, Germania, Danemarca, dar și Spania, este scăzută, 25 de cazuri la 100.000 de locuitori (43).

Portajul variază de la 38% la 60% la preșcolarii din Statele Unite, la 29-25% și respectiv 9-25% în școala elementară gimnazială (44). Comunitățile închise precum kibuturile din Israel, dar și populația beduinilor din sudul Israelului au rate mari de portaj (45). Implementarea vaccinului PCV-7 valent, a determinat scăderea colonizării de la 36% la 14%, simultan cu creșterea serotipurilor non-vaccinale, dintre care cele mai importante erau 19A și 35B (46).

Un alt studiu care a urmărit rata de colonizare și cu ce anume este colonizată mucoasa nazofaringiană într-un program de imunizare de 2+1, demonstrează un lucru care ulterior avea să fie reconfirmat, și anume că, deși se constată scăderea ratei de portaj la serotipurile conținute de vaccin, totuși rata portajului nazofaringian se menținea înaltă. Un număr relativ mare de copii (12,7%), continuau să fie purtători, ba mai mult, aveau serotipuri care nu erau acoperite de către vaccin, și aproximativ 23,3% dintre cei care primiseră doar o doză de vaccin erau în continuare purtători și selectau serotipuri non vaccinale (47).

OMS estimează că în fiecare an, aproximativ 51.000 de decese sunt cauzate de otita medie pneumococică (48).

Aproximativ 65 milioane de oameni suferă de surditate de diferite grade, survenită în urma otitelor medii apărute la vârsta de sub 5 ani (49).

Este extrem de interesant că fiecare episod de otită medie acută la copii este urmat de episoade de otită seroasă care pot să dureze până la 4-6 săptămâni și care determină diminuarea parțială a auzului, alături de tulburări de limbaj, și acolo unde este cazul, pot să apară tulburări de dezvoltare neuropsihică (50).

TRANSMITEREA

Se face în mod obișnuit prin picături respiratorii între copii, dar și de la copiii adulților care au grijă de ei. Pneumococul determină aproximativ 500.000 de decese anual la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani (51).

TABLOU CLINIC

Simptomatologia îmbracă forme variate, de la sepsis neonatal cu debut rapid la pneumonie, boală invazivă pneumococică, otită, meningită (51).

- Bacteriemia oculară: este afectată grupa de vârstă cuprinsă în intervalul 3-36 de luni prin febră, fără semne de toxicitate sau focale. Cel mai adesea febra este înaltă, peste 39 de grade Celsius, cu semne subtile de agitație, modificări ale culorii tegumentelor, agitație, plâns inconsolabil, iritabilitate (52).
- Sepsis pneumococic cu purpură care seamănă extrem de mult cu meningococemia, poate să apară mai ales la copii cu sickle cell sau cu imunodeficiențe (53). Se asociază și cu un edem hemoragic, sugerând un posibil mecanism vasculitic.
- Meningita pneumococică: diagnosticul este pus pe cultura din LCR, dar și de către aspectul microscopic al acestuia care pune în evidență pneumococul la microscopie (54).
- Febra prelungită, înțelegând prin aceasta febră cu durată de peste 10 zile, alături de recurența acesteia după o aparentă remisiune, este adesea raportată în meningita pneumococică (55). Copiii cu implant cohlear au risc de 30 de ori mai mare de a face meningită pneumococică (56).
- Pneumonia pneumococică este definită prin febră înaltă, tuse, dispnee, iar auscultator sunt decelate raluri crepitante. Pe examinarea radiologică se poate identifica o minimă reacție pleurală, iar valorile leucocitelor și ale proteinei C reactive sunt modificate (57).
- Otita medie: febra înaltă, membrana timpanică eritematoasă (58).
- Mastoidita: complicație redutabilă a otitei medii, rămâne pe primul loc în infecția pneumococică (59).
- Sinuzita: edem facial, persistența rinoreei, febră cu valoare mai mică (60).
- Conjunctivita: secreții purulente bilaterale (61).
- Infecțiile articulare: afectează una sau mai multe articulații cu edem important, impotență funcțională și durere (19).
- Infecții ale țesuturilor moi: infecții periorbitale, complicații ale sinuzitelor tratate incorect sau neglijate, asociate în cazurile severe cu oftalmoplegie (19).
- Peritonita: durere abdominală acută, febră, vărsături, chiar și diaree. Prezintă adesea în cadrul sindroamelor nefrotice la cei cu sickle cell disease și status imunodeprimat (19).

- Endocardita: extrem de rară la ora actuală (19).
- Pericardita: rară, dar se prezintă cu frecătură pericardiacă, febră, dispnee, modificarea stării generale (19).
- Infecția la imunodeprimați: frecventă la cei cu asplenie, hemoglobinopatii, HIV pozitivi, deficite de complement, copiii cu transplant de organe (62).

DIAGNOSTIC

Se bazează pe identificarea pneumococului de la locul infecției sau cel puțin documentarea bacteriemiei. Diagnosticul prezumptiv se bazează pe determinarea componentelor celulei pneumococice sau secvențe de ADN, ARN de la locul infecției (urinar, articular sau LCR) (28). Procedurile necesare sunt însă invazive, inclusiv miringotomii pentru determinarea pneumococului (28).

Determinarea directă prin colorație Gram rămâne de departe cea mai rapidă metodă de diagnostic (63). Detectarea antigenică poate să se realizeze din urină, dar și din lichid articular, ser, LCR sau prin detectarea antigenului capsular prin electroforeză și aglutinare latex. Testarea imunocromatografică este cu sensibilitate și specificitate înaltă (64). Testele moderne includ: testele moleculare, inclusiv RT-PCR sau metode care țintesc autolisinele sau genele *psa* (65).

Susceptibilitatea este standardizată și este determinată prin CMI, prin difuziune pe disc. CMI se realizează pe mediu special, Mueller-Hinton îmbogățit cu sânge de berbec. Se testează sensibilitatea la antibiotice (66).

TIPURI DE VACCIN

Imunizarea cu antigenele polizaharidice pneumococice a fost studiată multă vreme. Inițial a fost vaccinul polizaharidic hexavalent introdus în anii 1940, mai apoi cel 14 valent în anii 1970 și în anii 1980 cel 23 valent. Ultimul conține 23 de micrograme de antigene purificate, neconjugate, polizaharidice, pentru serotipurile 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F și 33F. Aceste serotipuri corespund celor ce determină infecție invazivă pneumococică (67).

Vaccinurile conjugate polizaharidice capsulare – conjugarea polizaharidelor pneumococice la proteine va determina alterarea răspunsului imun prin implicarea și recrutarea celulelor T, care amplifică răspunsul celulelor B, dar stimulează și memoria limfocitelor B (68).

Aceste antigene polizaharidice vor determina un răspuns protector prin titrul de anticorpi și vor stimula pe mai departe răspunsul organismului. Anticorpii astfel formați au o capacitate funcțională mult mai bună, dar mai ales persistă după booster (69).

Conceptul conjugării cu polizaharidul capsular al lui *H. influenzae tip b* a fost un succes.

Principalele vaccinuri care se găsesc pe piața mondială:

- PnCRM7 este un vaccin 7 valent, polizaharidele pneumococice sunt 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, iar proteina căraș este complexul proteic CRM197;
- PHiD-CV este un vaccin 10 valent, polizaharidele pneumococice sunt 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, iar proteina căraș este mixtură de toxoid tetanus și difteria;
- PnCRM13 este un vaccin 13 valent, polizaharidele pneumococice sunt – 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, iar proteina căraș este CRM197.

Imunogenicitate

Dacă ne referim la vaccinurile polizaharidice neconjugate, imunogenicitatea lor este relativ redusă, mai ales pentru sugarii și copiii mici, la care există cel mai mare risc de boală pneumococică invazivă (70). De asemenea, răspunsul mucosal este extrem de redus la acest tip de vaccinuri (71).

Vaccinurile conjugate pe de altă parte, au o imunogenicitate extrem de bună, sunt sigure și foarte bine tolerate. Formulele de vaccinuri conjugate determină apariția în concentrații crescute a subclaselor de anticorpi IgG1, iar PnCRM7 și-a dovedit imunogenicitatea înaltă la bolnavii de HIV, sickle cell și cei transplantați, precum și la populațiile indiene din America de Nord (72).

Profilul de eficacitate

Sunt disponibile date limitate privind eficacitatea vaccinurilor polizaharidice pneumococice. Un studiu a demonstrat reducerea mortalității datorată infecțiilor acute de tract respirator inferior (73). Eficiența vaccinului polizaharidic împotriva otitei medii nu este însă cert (74).

Studiile la copii au demonstrat un beneficiu modest, limitat numai la anumite serotipuri, la copii.

Eficacitatea vaccinurilor conjugate a fost demonstrată de numeroase studii efectuate pe populații diferite, având diferite obiective primare și secundare.

Dacă obiectivul primar a fost reducerea infecțiilor invazive, acesta a fost atins în studii care au evaluat PnCRM7 (75), iar studiul pe indienii Navajo a demonstrat aceleași rezultate (72).

Studiul cu produsul PnCRM9, investigațional, pe populația din Africa de Sud a demonstrat beneficii similare (76,77), de data aceasta studiul cuprinzând și copiii HIV pozitivi.

Vaccinurile PnCRM și-au dovedit eficiența și eficacitatea inclusiv pe incidența otitelor medii. PnCRM10 folosit în Finlanda și-a dovedit eficiența, dar a facilitat creșterea serotipului 19A (78).

Vaccinurile conjugate au și un impact pe portaj în vreme ce cele neconjugate nu au efect pe portaj (79).

Durata imunității/protecției

Tolerogenicitate (siguranță, reacții adverse): pentru PPV23, reacțiile secundare sunt extrem de ușoare cu durere, edem și roșeață la locul injecției (80). Principalele reacții adverse ale vaccinurilor conjugate sunt reprezentate de edem, roșeață, durere la locul injecției. Rar au fost descrise febră peste 38,4°C, precum și modificarea somnului (81). Sub 1% dintre copiii care au primit PCV13 în cadrul studiilor clinice au prezentat plâns inconsolabil, reacții de hipersensibilitate, bronhospasm, convulsii sau urticarie. Vaccinurile conjugate sunt bine tolerate și sigure.

INDICAȚII

Recomandări de utilizare: vaccinurile conjugate PCV13 valent se administrează la populația pediatrică conform schemei naționale de imunizare, precum și la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani ca recomandare. Schema Națională de imunizare constă în administrarea a două doze de PCV13 la 2 luni și la 4 luni, urmate de un rapel la vârsta de 11 luni. Se poate face catch-up între 1-2 ani două doze vaccin PCV13, iar după doi ani o singură doză. Studiile au dovedit eficiența

crescută dacă după doza primară de PCV7 se administrează PPSV23 însă aceste studii nu au fost completate de studii între PCV13 și PPSV 23 (82).

CONTRAINDICAȚII

Anamneza corectă legată de alergii, precum și de antecedente de anafilaxie, înainte de vaccinare, este obligatorie.

Contraindicații absolute: pacienții cu istoric cunoscut de anafilaxie la oricare component al vaccinului PCV13 valent.

Contraindicații relative (precauții de administrare): apneea constatată la copiii născuți prematur. Afejeciunile minore nu vor contraindica vaccinarea în vreme ce pentru cele moderate sau severe schema de vaccinare se va relua după vindecarea completă a acestor afejeciuni (80).

Recomandarea utilizării PPV23 la copiii cu vârsta de peste 2 ani este în vigoare încă din anii 2000, mai ales la cei care au afejeciuni cronice. Recomandarea este ca acest vaccin să se utilizeze alături de cele conjugate, respectiv PCV13 căci acestea au numeroase beneficii.

Administrare: injecții intramusculare.

Schema de vaccinare: schema națională care constă în două doze de PCV13 la 2 și la 4 luni și un rapel/booster la 11 luni.

Recomandările legate de PPV23 la copiii cu sickle cell, asplenie sau cu status imunocompromis, constau în administrarea unei doze de PPSV23 după vârsta de 2 ani și la peste 8 săptămâni după doza de PCV13, cu un singur booster la mai mult de 5 ani de la prima doză de PPSV23, în vreme ce la copiii imunocompetenți cu afejeciune cronică, o doză de PPSV23 după vârsta de 2 ani și la peste 8 fără rapel (83).

Cost-eficiență: vaccinul PCV13 a demonstrat într-o analiză de cost-eficiență o reducere a cheltuielilor legate de afejeciunile pneumococice de 142 miliarde de dolari (84).

IMUNOPROFILAXIA SPECIFICĂ PASIVĂ

Constă în principal în reducerea factorilor de risc care predispun la boala pneumococică, antibioterapia profilactică pentru reducerea până la dispariție a portajului, precum și modificarea, acolo unde este posibil, a anomaliilor anatomice care predispun la infecție pneumococică (85).

Principalele modificări care duc la reducerea infecției pneumococice sunt reducerea riscului malnutriției, îmbunătățirea condițiilor de trai, prevenirea aglomerației inclusiv în grădinițe. Scăderea infecțiilor virale este un factor de care ar trebui să se țină cont (86).

Reducerea fumatului pasiv, stimularea alimentației naturale, sunt factori importanți care pot determina reducerea portajului (87).

Chimioprofilaxia otitelor medii acute recurente prin antibioterapie și prevenirea infecțiilor invazive la copiii cu asplenie este efectuată prin administrarea unor doze de penicilină în mod regulat (19). Cu toate acestea, ACIP a emis o recomandare fermă în ceea ce privește utilizarea acestei metode, care susține că antibioterapia ar trebui dată numai la copiii cu trei și peste trei episoade de otită medie documentate corect pe o perioadă de 6 luni sau la peste patru episoade pe o durată de peste 12 luni (88,89). ■

Bibliografie

1. Abdullahi O et al. The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi district, Kenya. *PLoS One*. 2012;7: e307871
2. Avery OT, Goebel WF: Chemo-immunological studies on carbohydrate-proteins. V. The immunological specificity of an antigen prepared by combining the capsular polysaccharide of type III pneumococcus with foreign protein. *J. Exp. Med.* 54, 419-426
3. Musher D. How contagious are common respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2003; 348:1737-1746
4. Lane JR et al. *Front Cell Microbiol.* 2022;12:826264
5. Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008;6:288-301. doi: 10.1038/nrmicro1871
6. Weiser J.N., Ferreira D.M., Paton J.C. Streptococcus pneumoniae: Transmission, colonization and invasion. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16:355-367. doi:10.1038/s41579-018-0001-8
7. Henriques-Normark B., Tuomanen E.I. The pneumococcus: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2013;3 doi:10.1101/cshperspect.a010215
8. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. Streptococcus pneumoniae colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.* 2004;4:144-154. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7
9. Hakenbeck R, Bruckner R, Denapite D et al. Molecular mechanism of beta lactam resistance of Streptococcus pneumoniae. *Future Microbiol.* 2012; 7:395-410
10. Baretteau H, Kovac A, Boniface A et al. Cytoplasmic steps of peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev.* 2008; 32:168-207
11. Johnston C, Campo M, Berge MJ et al. Streptococcus pneumoniae le transformiste. *Trends microbiol.* 2014; 22:113-9
12. Claverys JP, Martin B and Polard P. the genetic transformation of a spectrin like regulator of a bacterial cytokinesis. *Nat Commun.* 2014; 5:5421
13. Barocchi MA, Ries J, Zogaj X et al. A pneumococcal pillus influences virulence and host inflammatory responses. *P Natl Acad Sci USA* 2006; 103:2857-62
14. Gursoy BK, Beyazova U, Oguz MM et al. Impact of PCV7 vaccination on nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance at children in Turkey. *JIDC.* 2019; 13(3):227-232
15. Hathaway LG, Battig P, Rbere S et al. Streptococcus pneumoniae detects and responds to foreign bacterial peptide fragments in its environment. *Open Biol.* 2014; 4(4):130224
16. Liu Y et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 61:256-263
17. WHO Part II: target product profile for AMC for pneumococcal conjugate vaccine Supplementary Information WHO 2008. 2008
18. WHO. Pneumococcal vaccine for childhood immunization WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2007;82(12):93-104
19. Feigin and Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious disease.* 8th Edition Vol 1 page 860-861
20. Scott JR, Millar EV, Lipsitch M et al. Impact of more than a decade of conjugate pneumococcal vaccine on carriage and invasive in native American communities. *J Infect. Dis.* 2012; 205(2):280-88
21. Shalom Ben Shimol, N. Givon lavi, D. Greenberg, Dagan R. Pneumococcal nasopharyngeal carriage at children under 5 years of age visiting the pediatric emergency room in relation to PCV7 to PCV 13 introduction in southern Israel. *Hum vaccine and Immunotherapeutics.* 2016; 12(2): 268-276
22. Weatherholtz R, Millar EV, Moulton LH et al. Invasive pneumococcal disease a decade after pneumococcal conjugate vaccine use in an American Indian population at high risk of disease. *Clin Infect Dis.* 2010;30(32):1238-1246
23. Vernacchio L, Lesko SM, Vezina RM et al. Racial/ ethnic disparities in the diagnosis of otitis media in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolary.* 2004; 68(6): 795-804
24. Ren D, Xu Q, Almudevar A et al. Impaired proinflammatory response in stringently defined otitis prone children during viral upper respiratory infections. *Clin Infect Dis.* 2019;68(9): 1566-74
25. de Celles MD, Arduin H, Levy-Bruhl D et al. Unravelling the seasonal epidemiology of pneumococcus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(5): 1802-807
26. Dunne ME, Choumannivang M, Neal EFG et al. Factors associated with pneumococcal carriage and desirity in infants and young children in Laos PDR. *Plos One* 2019;14(10):e022432
27. Koliou MG, Andreou K, Lamnisis D, Lavranos G, Iakovides P, Economou C, et al. Risk factors for carriage of Streptococcus pneumoniae in children. *BMC Pediatrics.* 2018;18(1):144 10.1186/s12887-018-1119-6
28. Falup Pecurariu O, E. Leibovitz, Mercas A, Bleotu L et al. Pneumococcal acute otitis media in infants and children in central Romania 2009-2011 microbiological characteristics and potential coverage by pneumococcal vaccines. *Int Inf Dis J.* 2013; 17(9):e 702-706

29. Fadlyana E, Dunne EM, Rusmil K, Tarigan R, Sudigdoadi S, Murad C, et al. Risk factors associated with nasopharyngeal carriage and density of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Staphylococcus aureus* in young children living in Indonesia. *Pneumonia*. 2018;10(1):14. doi: 10.1186/s41479-018-0058-1
30. About JAM, Duijts L, Arends LR, Jaddoe VWV, Hofman A, de Groot R, et al. Factors associated with pneumococcal carriage in healthy Dutch Infants: The Generation R Study. *J Pediatr*. 2008;153(6):771-6
31. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. *Pediatric Infect Dis J*. 1999;18(6):517-23
32. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. H. B. Konradsen, C. Rasmussen, P. Ejstrup, J. B. Hansen *Epidemiol Infect*. 1997 Oct; 119(2): 167-174. doi: 10.1017/s0950268897007978
33. Giuseppe Leone, Eligio Pizzigallo. Bacterial Infections Following Splenectomy for Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015; 7(1): e2015057
34. Hedieh K. Eslamy, Beverley Newman Pneumonia in Normal and Immunocompromised Children: An Overview and Update. *Radiol Clin North Am*. 2011 Sep; 49(5): 895-920. Published online 2011 Aug 31. doi: 10.1016/j.rcl.2011.06.007
35. Sudhanshu Shekhar, Rabia Khan, Daniela M. Ferreira, Elena Mitsi, Esther German, Gro Herredsvella Rørvik, Dag Berild, Karl Schenck, Keehwan Kwon, Fernanda Petersen. Antibodies Reactive to Commensal *Streptococcus mitis* Show Cross-Reactivity With Virulent *Streptococcus pneumoniae* Serotypes. *Front Immunol*. 2018; 9: 747. Published online 2018 Apr 16. doi: 10.3389/fimmu.2018.00747
36. Ayumi Morimura, Shigeto Hamaguchi, Yukihiko Aakeda, Kazunori Tomono. Mechanisms Underlying Pneumococcal Transmission and Factors Influencing Host-Pneumococcus Interaction: A Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11:639450. Published online 2021 Apr 28. doi: 10.3389/fcimb.2021.63945
37. Lagousi T, Papadatou I, Strepas P et al. Pneumococcal immunization strategies for high risk pediatric populations worldwide: one size does not fit all. *Vaccines*. 2021;9(12):1380
38. Gwantley JJ, Sande M, Austrian R, Hendley J. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in the families Relation of transfer of *Streptococcus pneumoniae* to incidence of colds and serum antibodies. *J Infect Dis* 1995; 132:62-68
39. Johnston C, Campo M, Berge MJ et al. *Streptococcus pneumoniae* le transformiste. *Trends microbiol*. 2014; 22:113-9. 23- Matthias KA, Roche AM, Standish AJ et al. Neutrophil toxin interactions promote antigen delivery and mucosal clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol*. 2008; 180: 6246-54
40. Zafar MA, Wang Y, Hamaguchi S et al. Host to host transmission of *Streptococcus pneumoniae* is driven by its inflammatory toxin, pneumolysin. *Cell Host Microbe*. 2017; 21:73-83
41. Chonmaitree T, Ruohola A, Hendley JO. Presence of viral nucleic acid in the middle ear: acute otitis media pathogen or bystander? *PLoS*. 2012; 31:325-330
42. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) Australian Immunisation Handbook 2020. Australian Government Department of Health; Canberra, Australia: 2020
43. Ladhani S.N., Slack M.P., Andrews N.J., Waight P.A., Borrow R., Miller E. Invasive pneumococcal disease after routine pneumococcal conjugate vaccination in children, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis*. 2013;19:61-68. doi: 10.3201/eid1901.120741
44. Smell B, Auranen K, Kayhyy H et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Exp rev Vaccines*. 2012; 11:841-855
45. Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Exp Rev Vaccine* 2019; 18(6):641-646
46. Falup Pecurariu O. Lessons learnt after the introduction of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine toward broader spectrum conjugate vaccine. *Biomed J*. 2012; 35(6): 450-6
47. Vestheim DF, Høby EA, Aaberge IS et al. impact of a pneumococcal vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vacc Immunol*. 2010; 17:325-334
48. Vergison A, Dagan R, Arguedas A et al. Otitis media and its consequences beyond the earache. *Lancet Infect Dis*. 2010;10: 1195-203
49. Acuin J. Chronic suppurative otitis media. *Clin evid*. 2003; 9:546-64
50. Pichicero ME. Otitis media. *Pediatr Clin North America*. 2013;60: 391-407
51. Oligbu G., Fry N.K., Ladhani S.N. The Epidemiology and Biostatistics of *Pneumococcus*. *Methods Mol. Biol*. 2019;1968:215-224
52. Eugene Leibovitz, Nuphar David, Haya Ribitzky-Eisner, Mouner Abo Madegam, Said Abuabed, Gabriel Chodick, Michal Maimon, Yariv Fruchtman The Epidemiologic, Microbiologic and Clinical Picture of Bacteremia among Febrile Infants and Young Children Managed as Outpatients at the Emergency Room, before and after Initiation of the Routine Anti-Pneumococcal Immunization. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jul; 13(7): 723
53. Rosario Martinez-Vega, Elita Jauneikaite, Koh Cheng Thoon, Hui Ying Chua, Amanda Huishi Chua, Wei Xin Khong, Ban Hock Tan, Jenny Low Guek Hong, Indumathi Venkatchalam, Paul Anantharajah Tambyah, Martin L. Hibberd, Stuart C. Clarke, Oon Tek Ng. Risk factor profiles and clinical outcomes for children and adults with pneumococcal infections in Singapore: A need to expand vaccination policy? *PLoS One*. 2019; 14(10): e0220951
54. Ahmed El-Beleidy, Moustafa El-Saied, Nader Fasseeh, Rehab Z. El Saie, Hammam Haridy A Systematic Review of Pneumococcal Carriage, Disease, Antimicrobial Resistance, and Vaccination in Egyptian Children Aged 18 Years and Younger. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec; 10(4): 2119-2155. Published online 2021 Sep 1. doi: 10.1007/s40121-021-00523-6
55. Claire Wright, Natacha Blake, Linda Glennie, Vinny Smith, Rose Bender, Hmwe Kyu, Han Yong Wunrow, Li Liu, Diana Yeung, Maria Deloria Knoll, Brian Wahl, James M. Stuart, Caroline Trotter The Global Burden of Meningitis in Children: Challenges with Interpreting Global Health Estimates *Microorganisms*. 2021 Feb; 9(2): 377
56. Benjamin P.C. Wei, Robert K. Shepherd, Roy M. Robins-Browne, Graeme M. Clark, Stephen J. O'Leary Threshold shift: effects of cochlear implantation on the risk of pneumococcal meningitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Apr; 136(4): 589-596
57. R. Virkki, T. Juven, J. Mertsola, O. Ruuskanen. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Sep; 40(3): 223-227
58. O. Falup Pecurariu, E. Leibovitz, A. Mercas et al. Pneumococcal acute otitis media in infants and children in central Romania 2009-2011 microbiological characteristics and potential coverage by pneumococcal vaccines. *Int Inf Dis J*. 2013; 17(9): e702-706
59. Sharon Ovnat Tamir, Yehudah Roth, Ilan Dalal, Abraham Goldfarb, Tal Marom Acute Mastoiditis in the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Aug; 21(8): 1189-1191
60. Tina Q. Tan Pediatric Invasive Pneumococcal Disease in the United States in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jul; 25(3): 409-419
61. Catherine Weil-Olivier, Mark van der Linden, Iris de Schutter, Ron Dagan, Lorenzo Mantovani. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 207
62. Jayasinghe S., Chiu C., Quinn H., Menzies R., Gilmour R., McIntyre P. Effectiveness of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in a Schedule Without a Booster Dose: A 10-Year Observational Study. *Clin. Infect. Dis*. 2018;67:367-374
63. Yesilkaya H, Andisi VF, Andrew PV. *Streptococcus pneumoniae* and reactive oxygen species an unusual approach to living with radicals. *Trends microbiol*. 2013;21(4):187-95
64. Dagan R, Klugman KP, Craig W et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemotherapy*. 2001; 47: 129-140
65. Layla K. Mahdi, Abiodun D. Ogunniyi, Kim S. LeMessurier, James C. Paton Pneumococcal Virulence Gene Expression and Host Cytokine Profiles during Pathogenesis of Invasive Disease. *Infect Immun*. 2008 Feb; 76(2): 646-657
66. Eileen M. Dunne, Chrysanti Murad, Sunaryati Sudigdoadi, Eddy Fadlyana, Rodman Tarigan, Sang Ayu Kompiyang Indriyani, Casey L. Pell, Emma Watts, Catherine Satzke, Jason Hinds, Nurhandini Eka Dewi, Finny Fitry Yani, Kusnandi Rusmil, E. Kim Mulholland, Cissy Kartasasmita. Carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Staphylococcus aureus* in Indonesian children: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195098
67. Tothpal A, Laub K, Nagy K et al. Radical serotype rearrangement of carried pneumococcus in the first three years after intensive vaccination started in Hungary. *Eur J Pediatr*. 2015;174(3):373-81
68. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008:531-68
69. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines: recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series No. 927. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005
70. Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008:569-604
71. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606
72. O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol* 2004;159:634-44
73. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007;25:3816-26
74. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46
75. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779-81

76. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-8
77. Madhi SA, Adrian P, Kuwanda L, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine. *Vaccine* 2007;25:2451-7
78. Arto A, Palmu, Hanna Rinta-Kokko, Hanna Nohynek, J. Pekka Nuorti, Terhi M. Kilpi, Jukka Jokinen. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0172690
79. Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:83-95
80. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49
81. Food and Drug Administration. Product approval information—licensing action, package insert: Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine), Pfizer. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2010
82. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606
83. ACIP Recommendation *MMWR* 2010;59(10): RR 11
84. Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, Postma MJ. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Prevnar). *Vaccine* 2010;28:2367-9
85. Leibovitz E, Dragomir C, Sfartz S, Porat N, Yagupsky P, Jica S, Florescu L, Dagan R. Nasopharyngeal carriage of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in institutionalized HIV-infected and HIV-negative children in northeastern Romania. *Int J Infect Dis*. 1999 Summer;3(4):211-5
86. Chonmaitree T, Ruohola A, Hendley JO. Presence of viral nucleic acid in the middle ear: acute otitis media pathogen or bystander? *PIDJ*. 2012; 31:325-330
87. Bisbroek G, Tsvitvadze E, Sanders EAM et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Crit Care Medicine*. 2014; 190(11): 1283-92
88. CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2010;59:258-61
89. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8

Varicela

Conf. dr. Oana-Gabriela Falup-Pecurariu

Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină, Braşov
Spitalul Clinic de Copii, Braşov

Virusul varicelo-zosterian este responsabil pentru apariția varicelei, dar și pentru zona zoster. Ca agent etiologic, varicela este unul dintre cele 8 virusuri care aparțin familiei *Alphaherpesviridae*, de fapt fiind membru al familiei *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesviridae*, genul varicelo virus. Este un virus ADN dublu catenar. Astfel, după primoinfecție, virusul rămâne cantonat la nivelul ganglionilor iar reactivarea sa poate avea loc oricând, cu apariția zonei zoster (1).

EPIDEMIOLOGIE

Omul este singurul rezervor de boală. Infecțiile apar atunci când virusul intră în contact cu mucoasa tractului respirator superior sau cu mucoasa conjunctivală. Incidența și prevalența bolii înainte de era vaccinală era foarte mare. Incidența bolii era de 13-16 cazuri la 1.000 de persoane pe an pentru varicelă. Este mai frecventă în clima temperată, mai ales în perioadele reci. Numărul de îmbolnăviri anuale de varicelă era de aproximativ 4 milioane numai în Statele Unite, în vreme ce numărul de spitalizări atingea 13.000 de cazuri, iar numărul de decese era de 150, anual (2,3). Povara economică și socială a afecțiunii era extrem de mare.

Rata de contagiozitate este extrem de mare afectând aproximativ 80% dintre contactii apropiați (4). Epidemiile sunt limitate tocmai datorită ratei mari de vaccinare care determină reducerea numărului indivizilor susceptibili (5). Pentru zona zoster incidența este de 3-4 cazuri la 1.000 de persoane. Din păcate însă, cele mai mult rămân cu durere post infecție, pe o durată variabilă de timp (1).

Transmiterea se produce pe cale aeriană. Sursa de transmitere este limitată la vezicule care conțin numeroși virioni (6). La risc se regăsesc pacienții imunocompromiși sau de vârstă mică.

TABLOU CLINIC

Infecția se manifestă prin apariția veziculelor extrem de pruriginoase, în 5 pusee eruptive, care se găsesc în diferite etape de evoluție. Apariția veziculelor este precedată de un prodrom de febră, relativ mică. Tipic, apar între 250 și 500 de leziuni, în diferite stadii de evoluție – papule, vezicule, dar și cruste.

COMPLICAȚII

Complicațiile sunt rare, dar pot afecta orice organ. Suprainfecțiile bacteriene sunt cele care sunt de temut, determinând apariția encefalitei, meningitei, pneumoniei, glomerulonefritei și a accidentului vascular cerebral. Pe lângă cele deja menționate mai pot apărea, ataxie acută cerebrală, hepatită sau trombocitopenie, și nu sunt limitate la cei imunocompromiși, acestea putând afecta orice individ (7). Varicela pare a fi mai severă la adulți, adolescenți, copii mai mari, dar și la sugari. La copiii imunocompromiși, varicela poate să fie severă, cu erupții continue de leziuni, iar uneori acestea pot fi hemoragice, cu febră înaltă care persistă inclusiv în cea de-a doua săptămână de evoluție a bolii. De asemenea, acești pacienți pot avea diseminări severe cu encefalită, hepatită sau pneumonie (8).

Virusul varicelo-zosterian va rămâne cantonat în nervii senzoriali în cursul primoinfecției. Reactivarea va determina apariția herpesului. Infecția este caracterizată prin grupuri de vezicule, cu bază eritematoasă care este unilaterală, însă în cazul zosterului erupția va cuprinde 2-3 dermatoame, frecvent în regiunea lombară și toracică, asociate cu durere și usturime. Zosterul mai poate determina, de asemenea, neuropatie în mod particular pe nervii cranieni V, VII și VIII. La pacientul imunocompromis poate disemina și se poate asocia cu complicații viscerale.

Zosterul recurent este extrem de rar, iar apariția lui necesită în mod obligatoriu investigații suplimentare, pentru a determina statusul imunitar al pacientului.

Infecția fătului apărută în primul trimestru de sarcină sau timpuriu în al doilea trimestru de sarcină, va determina deces fetal sau embriopatie, caracterizată prin hipoplazia membrilor, leziuni cutanate, anomalii oculare sau leziuni la nivelul sistemului nervos central. Incidența este de 2% atunci când infecția survine între săptămânile 2 și 20 de gestație (9).

DIAGNOSTIC

Se utilizează testul PCR, care este extrem de sensibil, ca metodă de diagnostic. Metoda deosebește tulpinile sălbatice de cele vaccinale. DFA specific pentru varicelă, recoltăm din leziuni sau cruste, fiind mai rapid și mai sensibil față de culturi. Serologia tip IgG din serul bolnavilor în faza acută sau în perioada de convalescență, este de asemenea o metodă specifică. Serologia tip IgM din serul pacienților în faza acută este mult mai puțin specifică față de IgG. Există un răspuns umoral și celular la infecția naturală.

IMUNIZAREA PASIVĂ

Este indicată la indivizii care sunt susceptibili să facă infecția, care au fost în contact cu pacienți cu varicelă sau care se află la risc înalt pentru forme severe de varicelă. Această populație este reprezentată de: copiii și adulții imunocompromiși, femeile gravide, nou născutul a cărui mamă a avut varicelă la momentul nașterii, prematurii cu vârsta gestațională mai mică de 28 de săptămâni sau care au greutatea mai mică de 1.000 de grame. Tot o grupă de risc este și aceea a pacienților care au infecție HIV/SIDA și se găsesc la risc înalt de a dezvolta forme severe de varicelă.

Imunizarea pasivă nu se va administra copiilor care au trecut peste 48 de ore de la momentul expunerii și este opțională pentru acei nou născuți ai căror frați au varicelă activă și sunt acasă. Imunizarea pasivă nu este utilă în tratamentul afecțiunii și nici pentru tratamentul zonei zoster. Din punct de vedere istoric, imunoglobulinele varicelo-zosteriene au fost utilizate cu succes pentru imunizarea pasivă. Această practică se aplică în primele 4 zile de la momentul contactului. CDC recomandă administrarea de imunoglobuline pe o perioadă de până la 10 zile de la momentul contactului (10).

VACCINUL ÎMPOTRIVA VARICELEI

Multă lume s-a temut că introducerea vaccinului împotriva varicelei va determina creșterea cazurilor de zona zoster.

De aceea, inițial, acest vaccin a fost privit cu mult scepticism. Mai mult decât atât, posibilele complicații pe termen lung ale unui vaccin care avea în componența sa un virus care dădea o infecție latentă, erau la data respectivă necunoscute (11-13).

Primul vaccin a fost utilizat în 1995 în Statele Unite, la copiii cu vârsta între 1 și 13 ani și la toți adulții sănătoși. El a primit girul ACIP, însă datorită numeroaselor focare epidemice s-a decis utilizarea a două doze de vaccin împotriva varicelei din anul 2006 (14,15).

Statele Unite deveneau astfel prima țară din lume care recomandă vaccinarea împotriva varicelei, aceasta fiind introdusă în schema Națională de imunizare. Declinul îmbolnăvirilor cu varicelă a fost răspunsul imediat la această recomandare. Vaccinul este extrem de labil. Liofilizatului trebuie păstrat la frigider în condițiile stipulate pe prospect și se va administra subcutanat după reconstituire. Vaccinul monovalent se va administra începând cu vârsta de 12 luni.

Există două tipuri de vaccin. Unul strict împotriva varicelei, Varilix și Varivax, și cel cvadivalent RORV (rujeolă, rubeolă, oreion, varicelă). Ambele conțin virus viu atenuat derivat din lanțul originar Oka. Vaccinul combinat de varicelă și cu ROR se va administra la copii cu vârsta între 1 și 12 ani și nu se va administra niciodată la adulți (16,17).

EFICIENȚA ȘI EFICACITATEA VACCINALĂ

Administrarea unei singure doze de vaccin a determinat reducerea cu 59% a numărului de prezentări pentru varicelă precum și reducerea cu 88% a spitalizărilor pentru varicelă (18). Cea mai mare rată de reducere a bolii s-a observat la vârstele 5-9 ani și 10-14 ani (19).

Există posibilitatea de apariție a bolii chiar și la cei vaccinați corect, însă aceștia vor face o variantă extrem de ușoară a bolii. Date recente arată că eficiența unei singure doze de vaccin este de 100% față de boala severă și de 81% în prevenția cazurilor de îmbolnăvire (19).

La copiii suferinzi de leucemie, incidența celor care au prezentat herpes zoster a fost mult mai scăzută comparativ cu cei care nu au fost vaccinați (20). Una dintre principalele îngrijorări a fost legată de apariția cazurilor severe de zoster la populația cu vârsta de 50 ani, lucru care însă nu s-a întâmplat.

REAȚII ADVERSE

Până la ora actuală milioane de indivizi au primit vaccinul anti varicelă fără a dezvolta efecte secundare importante, el fiind sigur și foarte bine tolerat. Este omologat în peste 46 de țări și aproximativ 48 milioane de doze au fost primite numai în Statele Unite în intervalul 1995-2005 fără a se raporta efecte secundare importante. Cele mai comune efecte secundare raportate sunt durerea locală, rash-ul și febra, asociate unui disconfort minor. Aproximativ 5% au fost clasificate ca efecte secundare majore, și aici amintim meningita tranzitorie (21). O serie de alte câteva evenimente secundare au fost legate de vaccinare, dar nu neapărat de virus, și anume, urticarie, ataxie, trombocitopenie, eritem multiform, pneumonie, ataxie, accident vascular cerebral, encefalită și chiar deces (22, 23).

În ceea ce privește vaccinul cvadivalent, la el sunt descrise convulsiile febrile, mai ales la copiii cu vârste între 9 și 30 de luni, comparativ cu cei care au primit separat ROR și varicelă. Acest lucru însă nu a mai fost observat la grupa de vârstă 4-6 ani (24, 25).

Raportul actual al evenimentelor adverse legate de varicelă conchide cinci efecte secundare: reacție vaccinală diseminată fără implicare organică, reacție vaccinală cu implicare organică (pneumonie, meningită) la indivizii cu imunodeficiență demonstrată, reactivare virală fără implicare organică herpes zoster, cu implicare organică și anafilaxie (26).

Vaccinarea împotriva varicelei este recomandată, nu este cuprinsă în calendarul Național de Vaccinare. ■

Bibliografie

1. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15016
2. carte G
3. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10(3):571-8
4. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology--a changing scene? *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl 3:S314-9
5. Weller TH. Varicella: historical perspective and clinical overview. *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl 3:S306-
6. Chen JJ, Zhu Z, Gershon AA, Gershon MD. Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection in vitro and in the epidermis during varicella and zoster. *Cell*. 2004;119(7):915-26
7. Amlie-Lefond C, Gilden D. Varicella Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(7):1561-9
8. book r
9. Brunell PA. Varicella vaccine: the crossroads is where we are not! *Pediatrics*. 1978;62(5):858-9
10. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265-87
11. Letter: Live varicella vaccine. *Lancet*. 1975;1(7898):98-9
12. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20(19-20):2500-7
13. Plotkin SA. Varicella vendetta: plotkin's plug. *Pediatrics*. 1977;59(6):953-
14. Outbreak of invasive group A Streptococcus associated with varicella in a childcare center -- Boston, Massachusetts, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46(40):944-8
15. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(Rr-4):1-40
16. Kim JI, Jung GS, Kim YY, Ji GY, Kim HS, Wang WD, et al. Sequencing and characterization of Varicella-zoster virus vaccine strain SuduVax. *Viro J*. 2011;8:547
17. Updated recommendations for use of VarIZIG--United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(28):574-6
18. Leung J, Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(4):395-40
19. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):902-5
20. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 1991;325(22):1545-50
21. Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S170-7
22. Gershon AA, Chen J, Davis L, Krinsky C, Cowles R, Reichard R, et al. Latency of varicella zoster virus in dorsal root, cranial, and enteric ganglia in vaccinated children. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2012;123:17-33; discussion -
23. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine*. 2000;19(7-8):916-23
24. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8
25. Klein NP, Lewis E, Baxter R, Weintraub E, Glanz J, Naleway A, et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 2012;129(5):809-14
26. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(2):325-37

Infecția meningococică

Șef lucr. dr. Daniela Păcurar

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București

Infecția meningococică, cauzată de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), este una dintre cele mai severe infecții, prezentă în special la populația tânără, cu mortalitate foarte ridicată sau sechele severe. *N. meningitidis* poate provoca infecții endemice și epidemice. Formele clinice de boală determinate de *N. meningitidis* sunt reprezentate de meningită sau bacteriemie cu infecție sistemică (meningocemie) care asociază șoc endotoxinic, colaps și coagulare intravasculară diseminată (CID), adesea cu deces în 24 de ore. Mortalitatea și morbiditatea infecției meningococice se mențin ridicate datorită incapacității de a trata rapid șocul și colapsul vascular indus de endotoxine (1). Infecțiile meningococice reprezintă o maximă urgență medicală; antibioterapia și suportul vasopresor sunt măsuri terapeutice indispensabile.

Primul caz de infecție meningococică a fost comunicat în 1805, într-o epidemie de meningită la Geneva, dar agentul patogen a fost izolat în lichidul cefalorahidian (LCR) abia în 1882. Calea de transmitere prin secreții nazofaringiene a fost recunoscută în 1890. Din 1909 sunt descrise mai multe serotipuri ale *N. meningitidis*, ceea ce a permis elaborarea în 1913 de către Flexner a unui ser specific. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial chimioprofilaxia cu sulfonamide, apoi cu rifampicină sau minociclină și terapia cu penicilina G a îmbunătățit considerabil tratamentul meningitei și sepsisului meningococic. Introducerea din anul 2005 a vaccinării anti-meningococice a redus incidența anuală a acestei afecțiuni (2).

ETIOLOGIE

N. meningitidis este un diplococ Gram-negativ aerob sau facultativ anaerob, cu diametru de 0,7-1 μ care se poate dezvolta intracelular sau extracelular. În funcție de polizaharidele capsulare *N. meningitidis* pot fi subdivizați în 13 serogrupuri dintre care 8 sunt patogene pentru om (A, B, C, X, Y, Z, W135 și L). Secvențierea genomică a *N. meningitidis* a identificat 73 de gene în serogrupul B, esențiale pentru menținerea bacteriemiei (3).

N. meningitidis se izolează cu dificultate, speciile trebuie prelucrate rapid, deoarece germenele este foarte susceptibil la frig, pH ridicat și atmosferă uscată. Culturile se realizează pe medii neselective îmbogățite, (agar și agar-cio-colată) incubate într-un mediu umed la 37°C, în atmosferă de 3-10% CO₂. Mediile selective (Thayer-Martin) cresc șansele de izolare a meningococului din faringe, care poate fi colonizat de mai multe specii bacteriene (4).

PATOGENIE

N. meningitidis infectează exclusiv omul. Colonizarea nazofaringiană este prezentă la 10-30% din populație, dar poate coloniza și mucoasa anală, conjunctiva și tractul urogenital. La anumite persoane, agentul patogen determină bacteriemie, septicemie și meningită, în funcție de virulența germeului și reactivitatea gazdei (1,5).

Colonizarea nazofaringelui se produce prin inhalarea particulelor de aerosoli ce conțin meningococ. Nazofaringele are

epiteliu de suprafață cu celule ciliate, secretoare și neciliate, nesecretoare. Țesutul adenoid și amigdalian limfatic au epitelii tipic de căi respiratorii superioare de care *N. meningitidis* se poate atașa prin proteine de adeziune. Cel mai adesea colonizarea se produce cu *N. meningitidis* necapsular; absența capsulei permite aderența pe suprafețele mucoasei și formarea de microcolonii. Tulpinile necapsulate sunt puțin patogene. Tulpinile izolate la purtători sunt din multiple serogrupuri, cel mai adesea neinvazive în timp ce la pacienții cu infecție meningococică sunt prezente mai puține serogrupuri, adesea invazive (6).

Factorii de virulență ai *N. meningitidis* pentru aderență și invazia celulelor epiteliale și endoteliale umane și pentru contracararea răspunsului imun uman sunt variația de fază, variația antigenică și mimetismul molecular cu antigenele celulare.

Principalii factori de virulență ai *N. meningitidis* sunt:

- Pili sau fimbria;
- Proteine de opacitate;
- Lipooligosaharide (LOS);
- Polizaharida capsulară;
- Proteina de legare a factorului H.

1. Pili (fimbria) – sunt organe de atașare ce pot prezenta variații de fază și antigenice. Pili subgrupelor patogene sunt formați dintr-o subunitate pilin (PIL) codificată de o genă dintr-un locus cu expresie genetică. Alte subunități pilin sunt codificate de gene din „loci muți”. Toate aceste gene au o mare variabilitate, determinând o variație antigenică semnificativă. În afară de PIL, *N. meningitidis* produce și proteină PilC implicată în aderența de celulele epiteliale (8,9). Pili pot fi modificați posttranslațional, în plus interacțiunea pilului cu celulele epiteliale modifică transcripția genică a transferazei meningococice, care facilitează colonizarea și invazia. Receptorul tisular pentru pili *Neisseria* patogen este CD46 (proteină cofactor de membrană). În plus elementele ale pililor interacționează cu receptorul factorului de activare a trombocitelor, care este un receptor de aderență a *N. meningitidis* la celulele epiteliale ale tractului respirator (2,7). Pili pot declanșa mecanisme de semnal celular în interiorul celulelor epiteliale (creștere a calciului liber citosolic).

2. Proteine de opacitate (Opa, Opc) – sunt exprimate de tulpinile patogene de *N. meningitidis* pe membrana exterioră și au rol în atașare. Anumite variante ale proteinei Opa au fost asociate în mod constant cu serogrupuri patogene ceea ce sugerează că proteinele Opa ar trebui incluse în noi formule de vaccin. Opc este asociată cu creșterea interacțiunii bacteriene cu celulele endoteliale, iar OpaB cu atașarea la celulele epiteliale (2).

3. Lipo-oligosaharidele (LOS) – sunt similare cu lipopolizaharidele (LPS) bacililor Gram-negativi, cu minime diferențe structurale. Porțiunile de oligozaharide ale LOS meningococice conțin structuri similare cu antigenele tisulare umane, determină interacțiunea LOS cu numeroase

celule (macrofage, neutrofile și endoteliu). LOS acționează, astfel, ca o endotoxină, interacționează cu celulele imune ale gazdei și inițiază eliberarea citokinelor proinflamatorii (TNF-alfa, IL-1, IL-6 și γ INF) cu rol major în apariția sepsisului și șocului (8).

LOS meningococice sunt diverse, au fost identificate cel puțin 12 serotipuri de LOS. Fragmentul lipidic A al LOS meningococice este similar structural cu lipidul A al LPS Enterobacteriaceae (fragment de endotoxină). Mutațiile genei *lpxL1* care codifică enzima pentru acilarea lipidului A determină producția redusă de citokine, meningită meningococică cu severitate mai redusă, absența CID și a trombocitopeniei. Nivelurile cele mai ridicate de endotoxină în sepsis au fost prezente la pacienții cu meningococemie. Tulpinile de meningococ A, B și C eliberează vezicule din membrana celulară cu endotoxină, asemănător tulpinilor de bacterii Gram-negative (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* și *Haemophilus spp*), dar în proporție mult mai ridicată (1,9).

4. Polizaharidele capsulare bacteriene - sunt structuri hidrofobe de barieră contra fagocitozei sau lizei mediate de complement. Genele pentru producția de polizaharide capsulare au un locus unic cu trei regiuni (regiunile 1 și 3 sunt comune tuturor tipurilor capsulare, dar regiunea 2 diferențiază capsulele).

În funcție de polizaharida capsulară tulpinile de meningococ se clasifică în cel puțin 13 serogrupuri, dar 5 dintre acestea (A, B, C, Y și W135) sunt înalt patogene (1). Modificarea expresiei polizaharidelor capsulare este importantă în patogenia infecției meningococice. Capsula acționează ca un mecanism antifagocitar, împiedicând interacțiunea directă cu celulele epiteliale. Reducerea expresiei capsulare facilitează contactul cu celulele epiteliale, colonizarea și intrarea în celulele epiteliale nazofaringiene. Meningococii neîncapsulați sunt mai sensibili la efectele antibacteriene, dar modificarea profilului antigenic al capsulelor în timpul infecției intracelulare este un fenomen frecvent întâlnit. Într-o perioadă de timp care coincide cu introducerea vaccinului meningococic conjugat, s-a dovedit a avea loc schimbarea capsulară, un mecanism prin care izolatele meningococice modifică profilul antigenic al capsulelor, ceea ce ar putea duce la o eficacitate redusă a vaccinului (1,10). Capsula meningococului de tip B prezintă o structură de acid sialic asemănătoare moleculelor de adeziune intercelulare umane (ICAM), structură cu imunitate redusă datorită acestei similitudini.

Glicozilarea proteinelor este o modificare post-translațională implicată în interacțiunile gazdă-patogen. (PiE și nitrat reductaza AniA)

5. Proteina de legare a factorului uman H (fHBP) sau GNA1870 sau rLP2086 de pe suprafața meningococului are rol în degradarea componentei C3, crescând rezistența la liza mediata de complement odată ce se leagă de factorul H uman. Proteina care leagă factorul H uman de pe suprafața meningococului este o componentă a vaccinurilor meningococice B (9,11).

La contactul cu celulele epiteliale, prin adeziunea mediata de pili, Opc și Opa, meningococul inițiază modificări citoscheletice în interiorul celulei, rearanjamente ale actinei, care sunt prezente doar la tulpinile aderente. După atașarea meningococului la suprafața epitelială urmează un proces

de endocitoză prin receptor, bacteriile sunt încorporate în vacuole și apoi transportate pe suprafața bazolaterală a celulei. Doar meningococii neîncapsulați pătrund în celule, iar biosinteza capsulară încetează când germele intră în celule. Odată pătrunși în celule, o serie de factori permit supraviețuirea *N. meningitidis*; acești factori încă sunt în studiu. Proteaza meningococică IgA1 de tip 2 crește degradarea unei glicoproteine membranare (proteina membranară asociată lizozomilor 1 - LAMP1). Capsula poate fi, de asemenea, importantă pentru supraviețuirea intracelulară a *N. meningitidis*.

N. meningitidis are interacțiuni importante cu celulele fagocitare și sistemul complement, care determină patogenitatea:

- Proteinele de opacitate influențează interacțiunea *N. meningitidis* cu leucocitele polimorfonucleare prin proteinele Opa și cu monocitele prin Opc.
- Biosinteza capsulei încetează după pătrunderea în celulele epiteliale.
- Reducerea expresiei acidului sialic determină apariția interacțiunilor cu celulele fagocitare. Tulpinile cu pili care exprimă proteinele Opa și Opc, fără capsulă cu acid sialic (fenotip comun în colonizarea nazofaringiană) sunt internalizate de fagocite în absența anticorpilor sau a complementului, dar tulpinile piliate, cu capsulă și acid sialic din fluxul sanguin pot adera la celulele epiteliale, dar nu interacționează cu celulele fagocitare.
- *N. meningitidis* de grup B, un serogrup ce exprimă acid sialic de suprafață, este rezistent la fagocitoză și nu leagă mannoze binding lectine (MBL), proteina care activează calea clasică a complementului, determinând boală severă.
- Proteina de legare a factorului H (fHBP) de pe suprafața meningococică leagă factorul H uman, cu degradarea C3 de pe suprafața germenului, protejează astfel microorganismul de liza complementului. fHBP este slab distribuit pe suprafața *N. meningitidis*, dar imunizarea cu fHBP asigură niveluri ridicate de anticorpi bactericizi împotriva meningococului, ceea ce face ca fHBP să fie folosit ca antigen de vaccin (12,13).
- Adeziunea de proteinele matricei extracelulare prin App (adhesion and penetration protein); Type IV pili; Opc (opacity protein C); NhhA (Neisseria hia/hsf homologue); NadA (Neisseria adhesin A) evidențiază faptul că *N. meningitidis* se atașează de receptori diferiți ai aceluiași celule țintă, că poate acționa în diferite stadii ale infecției, având ca unic scop adeziunea la diferite tipuri de celule (9).
- Formarea biofilmului de către meningococ; rolul său în colonizare și boală nu este cunoscut.

Răspunsul inflamator produs de organism ca răspuns la infecția sistemică în timpul infecției invazive meningococice este enorm. Niveluri ridicate de citokine proinflamatorii (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, MIF), chemokine (IL-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β), factori stimulatori ai activării și maturării neutrofililor și monocitelor (G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α), componentele complementului și produsele de activare ale acestuia (C1q, MBL, C3a, iC3b, C5a, sC5b-9, CFH) sunt detectabile în LCR și în serul pacienților în timpul infecției sistemice și meningitei meningococice (14).

FACTORI DE RISC

N. meningitidis este un agent patogen respirator, infecția se produce cel mai adesea prin aerosoli. Incidența ridicată în zonele mai puțin dezvoltate se datorează sărăciei, consecințelor aglomerației cu stare de igienă precară și malnutriției. Factorii implicați în apariția epidemiilor sau infecțiilor endemice sunt imunitatea de turmă și proprietățile specifice de virulență ale diferitelor tulpini bacteriene (15).

Factorii determinanți ai infecției cu *N. meningitidis* sunt factori de mediu și cei legați de competența imună individuală. Factorul de risc major este portajul nazofaringian (16).

Portajul nazofaringian

În medie, 10% din populația generală este colonizată asimptomatic nazofaringian cu meningococ, cu un vârf de 23% la adolescenții și adulții tineri, și până la 70% în mediile aglomerate. La aproximativ 1/100.000 de locuitori din Europa, meningococul poate migra în fluxul sanguin și/sau în lichidul cefalorahidian provocând boala meningococică invazivă (17).

Portajul nazofaringian este menționat în multe studii, efectuate în special pe soldați, ca fiind principalul factor de risc în transmiterea *N. meningitidis* și în dezvoltarea bolii. După introducerea vaccinării cu vaccin tetravalent (serotipurii A, C, Y, W) a tuturor recruților în SUA din 1972, nu au mai apărut epidemii (18). Studiile privind rata de transport faringian la recruți a fost de 39-47% la intrarea în armată, fără modificări semnificative într-un an. Studiile legate de răspunsul imun la recruții militari purtători de meningococ au evidențiat creșteri ale anticorpilor față de tulpinile colonizatoare; la colonizarea cu mai mult de o tulpină anticorpii au apărut numai la tulpina nou dobândită.

La testarea colonizării nazofaringiene, testele trebuie prelevate din nazofaringe, deoarece rata de transport salivară este foarte scăzută (0,4% față de 35% în nazofaringe sau amigdale) (19).

Factorii de risc pentru colonizarea nazofaringiană sunt dependenți de vârstă (20). Persoanele aflate în contact intim cu persoanele purtătoare (membrii familiei, colegii de cameră, colegii de clasă sau de grădiniță), au un risc de 100 până la 1.000 de ori mai mare de a dobândi infecția meningococică (18). Contactele de tip sărut, în special cu parteneri multipli, dormit în același pat, folosirea aceleiași băi, activități sociale repetitive, sunt factori de risc pentru colonizarea faringiană la adolescenți (21). Persoanele cu contacte apropiate au risc de purtare a tulpinii patogene de 12,4% în comparație cele cu contacte mai puțin apropiate (1,9%) (22). Aceste persoane trebuie monitorizate pentru a depista cazurile co-primare (cazuri apărute în primele 48 de ore de la cazul primar) și necesită chimioprofilaxie pentru a preveni apariția cazurilor secundare de infecție (18,23).

Deficitul de complement

A fost asociat cu o susceptibilitate crescută la infecția meningococică și chiar cu recurența acesteia (24). Defecte în fazele finale ale cascadei complementului (factorii C5-C9), defectele în activarea complementului pe calea alternativă (fracțiunile C3), polimorfismul genelor pentru factorul H al complementului (CFH), un reglator al activității acestuia, sau deficitul complet de properdină, sunt factori de risc ai infecției cu *N. meningitidis* la persoanele peste 10 ani, care

cresc riscul de infecție sistemică de peste 250 de ori sau cresc riscul de recidivă a infecției (17). Defectul bactericid poate fi corectat la acești pacienți prin vaccinare (vaccinul conjugat polizaharidic capsular tetravalent) prin focusarea mecanismelor de apărare asupra fagocitozei mai mult decât asupra activității bactericide serice (14).

Tratamentul cu inhibitori de C5 (anticorpi monoclonali de tipul eculizumab) pentru tratamentul sindromului hemolitic uremic și al hemoglobinuriei paroxistice nocturne cresc incidența infecției invazive meningococice de 1.000-2.000 de ori. Vaccinarea antimeningococică a acestor pacienți este obligatorie, dar nu reduce complet riscul infecțiilor severe, antibioprofilaxia specifică fiind, de asemenea, indicată (25).

Infecția HIV

Există un risc crescut de boală meningococică invazivă la persoanele infectate cu HIV, legat de numărul redus al CD4+ <200×106 celule/microL (26). De asemenea, proporția portajului nazofaringian al *N. meningitidis* este mai mare la persoanele HIV pozitive (27).

Homosexualitatea

Incidența bolii meningococice, în special cu serotipul C, este crescută în rândul homosexualilor bărbați (28).

Alți factori ai organismului gazdă care cresc susceptibilitatea pentru infecția meningococică (21,29):

- istoricul recent de boală (infecția anterioară de tract respirator, în special cu virusul gripal);
- prematuritatea, sub 37 săptămâni de gestație;
- frecventarea cluburilor de noapte, a barurilor în perioada de studenție (risc de infecție cu serotipul B);
- fumatul activ și pasiv (studiile au rezultate contradictorii în ceea ce privește fumatul activ, dar menționează că persoanele sub 18 ani expuse fumatului pasiv au risc mai mare, nu datorită expunerii la fum, ci datorită faptului că fumătorii au șanse mai mari de a fi purtători nazofaringieni de meningococ);
- imunodeficiența congenitală sau câștigată;
- asplenia/hiposplenia;
- afecțiuni autoimune;
- afecțiuni respiratorii cronice;
- hemofilia;
- condiții socioeconomice precare.

Factori genetici

- Variantele alelelor Mannose-binding-lectine (MBL), proteină serică care activează calea clasică a complementului folosită ca opsonină, determină deficit în opsonofagocitoza meningococilor.
- Polimorfismul unui singur nucleotid (SNP) din genele umane implicate în sinteza proteinelor surfactantului (SP-A1, SP-A2 și SP-D), responsabile de legarea *N. meningitidis* în tractul respirator.
- Variațiile genelor interleukinei (IL)-1 și a receptorului său nu au influențat susceptibilitatea la infecția meningococică, dar au afectat supraviețuirea în infecția sistemică cu *N. meningitidis* (14,18).

Au fost citați ca factori de protecție pentru infecția meningococică respectarea preceptelor religioase și vaccinarea (21).

Expunerea profesională a lucrătorilor din domeniul sănătății, din serviciile de intervenție de urgență, sau personalul de laborator care manipulează *N. Meningitidis*, determină rar infecție meningococică (16 cazuri de boală meningococică „de laborator” au fost identificate la nivel mondial între 1985 și 2001; jumătate au fost fatale). Incidența infecției cu *N. meningitidis* la microbiologii din SUA între 1996 și 2001 a fost de 13/100.000 de microbiologi, față de 0,2/100.000 în rândul populației generale adulte (30). Într-un studiu realizat într-un departament de pediatrie din Austria prevalența medie a portajului nazofaringian pentru meningococ la personal a fost 1,14%, maxim de prevalență a fost de 4,4% la personalul cu vârsta 18-25 de ani (31).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența și incidența în populație a infecției meningococice invazive variază în funcție de aria geografică și vârsta populației. În infecțiile endemic sporadice, rata de apariție a bolii invazive este <10/100.000 persoane/an. În epidemii, cu rată de apariție a bolii >100/100.000 persoane/an de obicei este implicat un serotip diferit de cel prezent în portaj, în mod normal, în acea regiune (14). În SUA, incidența bolii meningococice invazive variază în cicluri multianuale; ultimul vârf de incidență a fost citat în 1994 (1,2/100.000 de persoane), cu scăderea ulterioară a incidenței (32). După introducerea recomandărilor de vaccinare din 2005, cu vaccin meningococic conjugat, incidența medie anuală a fost de 0,26 cazuri/100.000 de locuitori până în 2016, apoi 0,11/100.000 de locuitori din 2017 până în prezent, ceea ce înseamnă că incidența a scăzut cu aproximativ 78%. Rata deceselor rămâne ridicată: 15% din cazuri (33). În SUA, în perioada 1992-1996, serogrupul C a reprezentat 35% dintre cazuri, serogrupul B 32% și Y 26%. Studiul de supraveghere ulterior (1996-2015) a evidențiat serogrupul C la 23% dintre cazuri, B la 36%, Y la 28% și serogrupul W 7% (34).

Ratele de îmbolnăvire cele mai mari sunt la copiii cu vârsta sub 1 an, un al doilea vârf de incidență este prezent în adolescență. În rândul adolescenților și adulților tineri, cei cu vârsta între 16 și 23 de ani au cele mai mari rate de boală meningococică (33).

Pentru serotipurile de meningococ se observă același declin al ratelor de incidență între 2006 și 2015. Incidența serogrupului B a scăzut de la 0,25 la 0,05 cazuri/100.000 de persoane, infecție mai frecventă la copiii 0-59 de luni. Incidența serogrupului C a scăzut de la 0,38 la 0,01 cazuri/100.000 de persoane, rata de mortalitate 14%. Incidența serogrupului Y a scăzut de la 0,42 la 0,02 cazuri/100.000 de persoane, iar incidența serogrupului W a rămas nemodificată, dar menține cele mai mari rate de mortalitate (21%). Incidența în rândul bărbaților a fost puțin mai mare decât în rândul femeilor (33).

Infecția meningococică prezintă variații sezoniere, incidența maximă a cazurilor este citată în februarie și martie, și minimă în septembrie. Serogrupurile C, Y și W cauzează 73% din cazuri la persoanele cu vârsta ≥11 ani.

În afara SUA

Epidemiile din Africa și din alte părți ale lumii se datorează cel mai frecvent serogrupului A și ocazional serogrupului C. Serogrupul A determină epidemii la scară largă în

Africa și Asia, care apar la intervale neregulate, adesea la fiecare 7-10 ani (rata cazurilor până la 1/1.000 de persoane din populația generală și 1/100 copii <2 ani). În 2015 s-a raportat cel mai mare focar de *N. meningitidis*, serogrup C în Africa Subsahariană (8.500 de cazuri de meningită meningococică și 573 de decese) (35). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a aprobat o strategie de supraveghere pentru a prezice epidemiile și pentru a iniția activități de vaccinare la 10 cazuri/100.000 de persoane/2 săptămâni (36).

Cea mai mare epidemie de *N. meningitidis* serogrup C raportată vreodată a avut loc în Nigeria în perioada 2016-2017 (14.000 de cazuri). În Europa (30 state EU/EEA) rata generală de îmbolnăvire a fost de 0,6/100.000 de persoane în 2016 (3 cazuri conform datelor raportate către ECDC prin intermediul Sistemului European de Supraveghere – TESSy). Distribuția serogrupurilor variază geografic. Serogrupul B este cele mai frecvent în Europa, dar există o creștere a serogrupurilor C, W și Y (37).

Incidența globală a meningococului de serogrup B între 2000 și 2015 este <2/100.000 de persoane în majoritatea țărilor cu o variație substanțială între țări. Incidența a fost semnificativ mai mare în Australia, Europa, America de Nord și de Sud. China și India au raportat doar cazuri sporadice ca și Africa de Sud. În Africa Subsahariană se remarcă extrem de puține cazuri. Majoritatea infecțiilor invazive din Anglia și Țara Galilor sunt cauzate de serogrupurile B și C.

Serogrupul W reprezintă unul dintre serogrupurile mai puțin frecvente în infecția meningococică. Cel mai mare focar de infecție cu serogrupul W a fost descris la 400 de pelerini care s-au întors din Mecca în 2000 și 2001 (38).

TABLOU CLINIC

Simptomatologia din infecția cu *N. meningitidis* poate varia foarte mult, de la aparenta afecțiune inițial benignă, ceea ce face dificil diagnosticul, mai ales în zonele fără epidemii raportate. Infecțiile meningococice endemice sunt mai frecvente la sfârșitul iernii, adesea fiind confundate la debut cu forme severe de gripă (39).

Infecția acută cu *N. meningitidis* cunoaște mai multe forme de manifestare clinică severă: meningită, meningococemia asociată cu meningită și meningococemia fără a afecta meningeală. Meningita cauzată de *N. meningitidis* are ca semne tipice de prezentare febră, greață, vărsături, cefalee, mialgii, asociate de alterarea variabilă a statusului mental. Simptomele apar brusc, în plină stare de sănătate, inițial cu semne de afectare a căilor respiratorii superioare, disfagie, coriză, erupție nespecifică (40). Semnele neurologice focale și convulsiile sunt mai puțin frecvente în meningita meningococică. Semnele de iritație meningeală sunt prezente în meningita meningococică, cu excepția sugarilor și pacienților vârstnici (41). Progresia bolii este de obicei rapidă, cu apariția unei afectări sistemice severe în câteva ore, cu rigiditate nuchală, fotofobie, peteșii, alterarea stării de conștiență, șoc, cianoză, tegumente marmorate, extremități reci, purpură fulminans sau CID și deces (39).

Într-un studiu realizat pe un lot de pacienți pediatrici (448 de copii dintre care 103 au decedat) cu infecție severă cu *N. meningitidis* a evidențiat că evoluția bolii este atât de rapidă către sepsis încât timpul mediu între apariția simptomelor și internarea în spital este ≤22 ore (variază între 13 ore la sugar

și 22 de ore la adolescent). Timpul mediu de apariție a simptomelor specifice de meningită (rigiditatea cefei, fotofobie, bombarea fontanelei anterioare la sugar) este de aproximativ 12-15 ore de la debutul bolii. Semnele tardive severe asociate meningitei (tulburările de conștiență, delir, convulsii) au apărut la aproximativ 15 ore la sugari și la 24 de ore la copiii mai mari. Semnele precoce ale sepsisului (mialgii severe, extremități reci și modificarea de culoare a tegumentelor) trebuie să atragă atenția clinicienilor asupra unei potențiale boli meningococice (41,42).

Examenul clinic al tegumentelor trebuie făcut cu atenție pentru a evidenția elementele tipice cutanate, inițial rash-ul poate fi de tip urticarian, maculo-papulos, în evoluție apar peteșii și echimoze. Eruptiile fără potențial de complicație sunt cele eritematoase, dispar în 24 de ore (39,41).

Complicațiile descrise la pacienții cu meningită meningococică sunt legate de prezența complexelor imune (artrita, pleurezia, vasculita și pericardita). Au fost descrise epiglottita, sindromul conus medullaris și disfuncții ale nervilor cranieni (VI, VII și VIII) (41).

Purpura fulminans este o complicație a bolii meningococice care apare la 10-25% dintre cei cu meningococemie și are o mortalitate de până la 60%. Principala caracteristică este colapsul vascular inițiat de lipooligozaharidele capsulare care promovează eliberarea mediatorilor inflamatori. Afecțiunea determină hemoragie și necroză cutanată prin tromboze vasculare și CID. Complicația redutabilă este hemoragia și insuficiența glandei suprarenale, numită sindrom Waterhouse-Friderichsen (43).

Starea de șoc este dominantă în manifestările meningitei meningococice sau purperei fulminans. Pacientul prezintă adesea hipotensiune asociată cu tahicardie; diaforeza este frecventă (39). Starea de șoc este secundară disfuncției miocardice cu insuficiență cardiacă, edem pulmonar, presiuni venoase centrale mari și hipoperfuzie periferică, secundare nivelului crescut de interleukină 6 (IL-6) ca mediator al depresiei miocardice în șocul septic meningococic (44). Semnele de iritație meningeală pot lipsi, dar asta nu exclude diagnosticul de infecție meningococică sistemică (39).

Eruptia cutanată peteșială constă în leziuni cu diametrul de 1-2 mm, cel mai frecvent pe trunchi și membrele inferioare. Pot exista elemente peteșiale sau hemoragice pe mucoasa palatului moale și conjunctivă, acestea pot deveni confluențe, echimotice și dureroase, cu dezvoltarea de bule și vezicule și necroză gangrenoasă a țesutului muscular și chiar osos al membrelor (39). Peteșiile sunt importante ca indicator al potențialului de complicații hemoragice secundare CID și se corelează cu gradul de trombocitopenie (41).

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este cea mai dramatică consecință a acestei afecțiuni și are ca mecanism patogenetic perturbarea cascadei coagulării prin prezența unor microparticule circulante din trombocite sau granulocite cu activitate procoagulantă și prezența endotoxinelor și citokinelor inflamatorii cu consum al substanțelor anticoagulante (antitrombina II, proteina C și proteina S) (45,46).

Alte forme clinice

- Endocardita infecțioasă datorată *N. meningitidis* este foarte rară.
- Durerea abdominală acută și gastroenterită (47).

- Meningococemia cronică este caracterizată de triada febră, rash, afectare articulară sau tenosinovita (sindromul artrită-dermatită acută), mecanismul fiind deficitul în fazele terminale de activare a complementului (48).
- Artrita purulentă primară cauzată de *N. meningitidis* este rară cu manifestare monoarticulară. Poliartrita prezentă în infecția meningococică are mecanism imunologic, prin depunerea in situ a complexelor imune circulante (49,50).
- Pericardita purulentă cauzată de *N. meningitidis* este o infecție rară, secundară bacteriemiei sau ca eveniment izolat fără dovezi de infecție meningococică sistemică. Afectarea pericardică în convalescența bolii meningococice este mai frecventă (până la 19%), în special pentru serogrupul C, mecanismul de apariție fiind unul imun. Se poate complica cu tamponadă masivă (51).
- Pneumonia meningococică nu este frecventă, apare în timpul infecțiilor cu *N. meningitidis* serogrup Y, W-135 și B. Diagnosticul etiologic bazat pe cultura de spută nu poate fi luat în considerare, deoarece în meningitidis poate coloniza nazofaringele. Este necesară cultura din aspiratul traheal. Simptomele sunt superpozabile peste cele ale pneumoniilor bacteriene (52).
- Faringita simptomatică determinată de *N. meningitidis* apare adesea la contactii pacienților cu infecție meningococică. Adesea precedă cazurile de infecție invazivă cu meningococ.
- Uretrita, epididimita la bărbați și boala inflamatorie pelvină la femei sunt mai puțin frecvente, simptomele sunt superpozabile peste cele ale afecțiunilor determinate de gonococ (53).
- Bacteremia meningococică ocultă apare rar fără sepsis, pacienții pot prezenta afecțiune a căilor respiratorii superioare sau exantem viral (41,54).

TESTE DE DIAGNOSTIC

Leucocitoza și creșterea valorii proteinei C reactive sunt argumente paraclinice pentru afecțiunile bacteriene invazive. Reacții de fază acută pot crește la 12-24 de ore de la debutul infecției meningococice invazive în special în cazurile severe sau cu progresie rapidă (55).

Diagnosticul microbiologic presupune confirmarea etiologiei infecției prin izolarea *N. meningitidis* în culturi și realizarea antibiogrammei. În ultimii ani au fost raportate tulpini de meningococ cu rezistență în creștere la peniciline, cloxamfenicol și cefalosporine (56). Hemocultura este pozitivă pentru *N. meningitidis* la 50-60% dintre pacienții infectați, față de 80-90% rata de pozitivitate din LCR (57).

La adulții cu meningococemie fulminantă s-a constatat că o serie de variabile sunt factori de prognostic rezervat la momentul internării: fibrinogen $\leq 1,5$ g/L, concentrația factorului V al coagulării $\leq 0,2$, numărul de trombocite $< 80 \times 10^9/L$, numărul de leucocite din LCR $\geq 20 \times 10^6/L$ (58).

Examenul LCR

Colorația Gram este folosită pentru evidențierea *N. meningitidis* ca diplococi Gram-negativi intracelulari și extracelulari. Culturile din LCR demonstrează prezența *N. meningitidis*, dar administrarea antibioterapiei înainte de efectuarea puncției lombare poate reduce șansele de izolare a meningococului.

Testele biochimice și citologice din LCR sunt sugestive pentru meningita bacteriană: glicorahie <45 mg/dL (2,5 mmol/L), raport glicorahie/glicemie <0,4, proteinorahie >500 mg/dL, număr de leucocite >1.000/microL (59). Detectarea antigenului capsular meningococic A, B, C, Y și W135 în LCR prin teste rapide de tip Latex agglutination sunt puțin recomandate, deoarece sensibilitatea și specificitatea pentru tipul B este redusă, iar rezultatele fals pozitive sau fals negative sunt frecvente (60).

Teste imunocromatografice de diagnostic rapid cu identificarea antigenelor meningococice, au sensibilitate ridicată și o valoare predictivă negativă bună. Reacția de polimerizare în lanț (PCR), care detectează cantități mici de ADN meningococic, asigură un diagnostic rapid și are o sensibilitate și o specificitate de aproximativ 90% (60,61). Rapiditatea diagnosticului este esențială pentru instituirea tratamentului, astfel că utilizarea serurilor anticapsulare specifice în sistemele de coaglutinare a fost utilizată cu succes în identificarea precoce a infecției cu *N. meningitidis* a LCR. RT-PCR poate identifica *N. meningitidis* rapid în probele biologice.

Nivelul de ADN al *N. meningitidis* la testarea PCR este asociată cu mortalitatea, dezvoltarea sechelelor permanente și spitalizarea prelungită (62). Avantajele folosirii tehnicilor PCR față de cultură pentru diagnosticul infecției meningococice sunt:

- poate stabili diagnosticul mai rapid (aproximativ 4-8 ore) față de 1-2 zile pentru confirmarea culturii;
- sensibilitatea nu este afectată de administrarea prealabilă a antibioticelor, deoarece nu necesită prezența bacteriilor vii;
- tiparea tulpinilor se face rapid;
- multiplex PCR permite testarea simultană pentru infecția meningococică, pneumococică și cu *Haemophilus Influenzae* (57,61,63);
- sensibilitatea și specificitatea PCR este de 96%, respectiv 100%, față de sensibilitatea culturilor din LCR sau a hemoculturii de numai 63% (61).

PCR are dezavantajul că nu poate fi utilizată pentru a determina sensibilitatea microbiană la antibiotic, nu este efectuată de rutină și poate determina rezultate fals-negative la *N. meningitidis* care prezintă polimorfism genetic.

Amplificarea izotermă mediată prin buclă (Loop-mediated isothermal amplification – LAMP) este un test rapid și foarte precis pentru diagnosticul infecției meningococice la pacienții cu risc ridicat (64). Testul este relativ simplu, se poate efectua în camera de gardă; timpul până la rezultat este de aproximativ 90 de minute, detectează mai puține copii de ADN decât tipul standard de testare PCR și poate discrimina diferite serogrupuri capsulare meningococice (57,64).

Cultura din secrețiile faringiene nu poate constitui singurul argument al infecției cu *N. meningitidis* chiar dacă aceasta este pozitivă. Biopsia cutanată și colorația Gram a probelor recoltate poate juca un rol în diagnosticul infecției meningococice, dar rezultatele negative nu exclud infecția meningococică.

TRATAMENT

Administrarea antibioterapiei nu trebuie amânată până la rezultatele analizei LCR. După recoltarea hemoculturii se instituie tratament cât mai precoce cu antibiotic și suportiv pentru sindromul șocului septic, odată ce diagnosticul de meningită bacteriană sau meningococemie este suspiciat (55).

Terapia cu antibiotice

Antibioterapia trebuie administrată cât mai precoce posibil (de preferat în prima oră de la prezentare) la pacienții cu sepsis sever, febră și elemente cutanate de tipul peteșii și/sau echimoze sau la suspiciunea de meningită bacteriană (65). Hemoculturile se recoltează înainte de inițierea terapiei cu antibiotice. Deși se știe că antibioterapia scade probabilitatea unei culturi pozitive din LCR, aceasta nu trebuie amânată până la efectuarea puncției lombare. De rapiditatea instituirii antibioterapiei depinde prognosticul în infecția meningococică care pune viața în pericol (66).

La suspiciunea de infecție meningococică în ambulatoriu, pacientul este stabilizat, se administrează o priză de antibiotic (penicilina G sau ceftriaxon i.m./i.v.) și este transportat la o unitate spitalicească cu serviciu de terapie intensivă (65). Pacienții cu meningococemie au încărcături bacteriene foarte ridicate, nivelul încărcăturii bacteriene fiind asociat cu riscul de deces, astfel antibioterapia parenterală rapidă poate determina dispariția completă a meningococului din LCR în 6 ore (62).

La suspiciunea de meningită bacteriană, tratamentul antibiotic este empiric cu spectru larg până la rezultatele culturilor. Antibioticul de elecție pentru începerea tratamentului meningitei sau sepsisului meningococic este ceftriaxona; în caz de indisponibilitate se va folosi cefotaxim sau penicilină dacă există sensibilitate ulterior în culturi. Atât penicilinele, cât și cefalosporinele traversează ușor bariera hematoencefalică (66). Dozele utilizate sunt:

- Ceftriaxona – 50 mg/kg/doză (maxim 2 g/doză) i.v. la 12 ore;
- Penicilină – 300.000 UI/kg/zi divizat la 6 ore administrată i.v. sau i.m.; doza maximă este de 1.200.000 UI/zi. La adulți, penicilina G se administrează în doză de 4.000.000 UI/4 ore i.v. (67).

Penicilina este neurotoxică, deci administrarea sa intratecală este contraindicată. Rezistența la penicilină și cefalosporine este rară, dar în cazul culturilor rezistente atât la penicilină, cât și la ceftriaxonă, se va alege pentru antibioterapie cloramfenicolul. Aceași opțiune terapeutică se va face și pentru pacienții care nu pot primi un preparat beta-lactamic (66).

Pacienții cu alergii la beta-lactamine necesită antibioterapie condusă în colaborare cu un medic specialist în boli infecțioase; este importantă evaluarea severității reacției alergice.

- la reacție ușoară, fără aspect sugestiv de alergie IgE mediată se pot administra cefalosporine de generația a treia (ceftriaxona);
- la reacție IgE mediată (severă) se pot administra cefalosporine de generația a treia (ceftriaxona) cu testare;
- în prezența antecedentelor de alergie imediată severă la ceftriaxonă se poate opta pentru carbapeneme (meropenem) cu testare (66,68). Doza de meropenem recomandată pentru tratamentul meningitei este de 40 mg/kg/8 ore (maximum 6 g/zi). Imipenemul este contraindicat datorită riscului de convulsii la copii;
- la pacienții cu reacții întârziate severe (sindrom Stevens Johnson, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză exantematoasă acută generalizată), vor fi evitate toate beta-lactaminele și carbapenemele; se poate folosi cloramfenicol (100 mg/kg/zi i.v. divizat în prize la 6 ore, doză maximă 4 g/zi) sau fluorochinolonele (experiență limitată, doze în studiu) (66). La

adulți, se poate folosi levofloxacină 500 mg/12 ore i.v., dacă concentrația minimă inhibitorie (CMI) este 0,1-0,2 mcg/ml, dar sunt și autori care optează pentru doze mai mari (750 mg/12 ore) cu ajustarea dozelor în insuficiența renală. Dezavantajul medicamentelor din această clasă este rezistența bacteriană crescută (69).

Durata antibioterapiei depinde de vârsta pacientului, de severitatea bolii inițiale și de răspunsul la terapie:

- Pentru adulți timpul minim de antibioterapie este de 4 zile pentru meningita meningococică. În cazurile severe și/sau răspuns întârziat la terapie, se recomandă antibioterapie 7 zile (66).
- La copii, durata antibioterapiei este de 5-7 zile; această recomandare este în concordanță cu ghidurile Academiei Americane de Pediatrie (67).

Prelungirea terapiei este justificată doar de infecții care complică boala meningococică. După tratamentul cu orice antibiotic, în afară de cefalosporine de generația a treia, este necesară o terapie de eradicare a *N. meningitidis* din nazofaringe, deoarece se presupune că acești pacienți ar fi colonizați. Se administrează chimioprofilaxie înainte de externarea din spital pentru a preveni transmiterea ulterioară la contactii apropiați și este identică cu profilaxia postexpunere (Tabelul 1).

Răspunsul la terapie este reprezentat de dispariția febrei, normalizarea TA, ameliorarea statusului mental și normalizarea parametrilor paraclinici. Repetarea puncției lombare cel mai adesea nu este necesară.

Alte terapii administrate

Glucocorticoizii (dexametazonă) pot fi administrați empiric în meningita bacteriană până la rezultatele culturilor pentru a preveni complicațiile neurologice, dar nu și-au dovedit beneficiile în meningita meningococică și trebuie întreruși la stabilirea diagnosticului (72).

Tratamentul șocului și colapsului vascular presupune administrarea unor măsuri specifice de resuscitare într-o unitate medicală cu serviciu de terapie intensivă. Administrarea medicației vasopresoare și reechilibrarea volemică promptă fac

parte din terapia șocului septic. Coagularea intravasculară diseminată și purpura fulminans determină tromboză vasculară cu apariția echimozelor și peteșilor. Antibioterapia precoce și reechilibrarea volemică previn apariția acestor fenomene (66).

Metodele de prevenție în infecția meningococică constau în evitarea expunerii, utilizarea precauțiilor pentru infecțiile prin picături Pflugge, administrarea chimioprofilaxiei antimicrobiene la identificarea unui caz de infecție cu *N. meningitidis*, vaccinarea antimeningococică (73). Măsurile de precauție pentru infecția prin picături Pflugge se continuă 24 de ore de la inițierea antibioterapiei la persoanele suspecte sau infectate cu *N. meningitidis* (73).

Chimioprofilaxia antimicrobiană post-expunere se aplică persoanelor care se află în contact apropiat cu pacienții cu infecție meningococică (contact prelungit >8 ore, care au stat la distanță <1 m sau care au fost expuse direct la secrețiile orale cu 7 zile anterior simptomelor și 24 de ore după inițierea antibioterapiei) și trebuie administrată cât mai precoce după expunere (70,73).

Se consideră contact apropiat:

- membrii familiei, colegi de cameră sau cămin, persoane cu contacte intime, persoane din centre de îngrijire a copiilor, recruți militari în centre de antrenament;
- călători cu contact direct cu secreții sau care au avut loc alăturat în zbor prelungit (≥8 ore);
- persoane expuse la secreții orale (resuscitare, intubație).

Nu se indică profilaxie la expunere scurtă (majoritatea personalului sanitar în contact cu pacientul), deci administrarea antibioprofilaxiei nu este recomandată personalului sanitar decât dacă a intrat în contact cu secrețiile oro-nazofaringiene. Profilaxia se administrează fără recoltarea culturilor (70,74). Chimioprofilaxia antimicrobiană se administrează cât mai rapid, ideal <24 de ore de la identificarea expunerii, și are valoare limitată la >14 zile postexpunere (70).

Antibioticele folosite în chimioprofilaxie sunt cele recomandate de autoritățile locale de sănătate publică. În SUA, conform CDC se folosesc rifampicina, ciprofloxacina și ceftriaxona și, ca terapie alternativă, azitromicina în regimul de administrare și dozele din tabelul 1. Azitromicina nu este

Tabelul 1. Antibioprofilaxia pentru protecția împotriva afecțiunilor cauzate de *N. meningitidis*
(adaptat după 67,70,71)

| Medicament | Vârstă | Doză | Mod administrare |
|---|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Regimuri de antibioprofilaxie | | | |
| Rifampicina | <1 lună | 5 mg/kg/doză la 12 ore | 2 zile (4 doze) p.o. |
| | Sugari ≥1 lună, copii | 10 mg/kg/doză la 12 ore (max 600 mg) | 2 zile (4 doze) p.o. |
| | Adulți | 600 mg la 12 ore | 2 zile (4 doze) p.o. |
| Ciprofloxacina | Sugari ≥1 lună, copii | 20 mg/kg (maxim 500 mg) | Doză unică p.o. |
| | Adulți | 500 mg | Doză unică p.o. |
| Ceftriaxona | Copii <15 ani | 125 mg | Doză unică i.m. |
| | Adulți, adolescenți ≥15 ani | 250 mg | Doză unică i.m. |
| Medicație alternativă (dacă nu se pot folosi medicamente de primă linie) | | | |
| Azitromicina | Sugari și copii | 10 mg/kg (max 500 mg) | Doză unică p.o. |
| | Adulți | 500 mg | Doză unică p.o. |

recomandată ca agent de primă linie pentru chimioprofilaxie, neexistând studii suficiente (66,70). Contactii apropiați care primesc profilaxie sunt supravegheați minimum 10 zile de la expunere, sunt informați pentru recunoașterea semnelor și simptomelor infecției meningococice în vederea depistării și tratamentului oricăror cazuri secundare.

Pacienții tratați cu inhibitori ai C5 sunt înalt susceptibili la infecția cu *N. meningitidis* și vor primi, în afară de vaccinarea meningococică, profilaxie antimicrobiană pe durata administrării inhibitorului C5 (66,75). În această situație, pentru prevenirea infecției meningococice se poate administra penicilină V (adulți 1.000 mg/zi în două prize per os; copii ≥ 3 ani 500 mg/zi în două prize per os; copii sub 3 ani 250 mg/zi în două prize per os) sau azitromicină în cazul alergiei la beta-lactamine (adulți: 500 mg/zi într-o priză unică per os; copii: 5 mg/kg/zi priză unică per os, maxim 500 mg) (75).

VACCINAREA

Toate tipurile de vaccin meningococic sunt inactivate.

1. Vaccinuri tetravalente (serogrupurile A, C, W și Y).

În SUA există mai multe formule tetravalente de vaccin meningococic conjugat (MenACWY):

- Vaccin conjugat cu serogrupurile meningococice A, C, W și Y + toxoid difteric (MenACWY-D, Menactra) autorizat în 2005, folosit pentru persoane cu vârsta între 9 luni-55 de ani.
- Vaccin conjugat cu serogrupurile meningococice A, C, W și Y + oligozaharide CRM197 difteric (MenACWY-CRM, Menveo), autorizat în 2010 pentru persoanele cu vârsta între 2 luni-55 de ani.
- Vaccin conjugat serogrupuri meningococice A, C, W și Y + polizaharid tetanic (MenACWY-TT, MenQuadfi), autorizat în 2020 pentru persoanele cu vârsta ≥ 2 ani (76).
- În afara SUA mai există ca și vaccinuri meningococice tetravalente:
 - ✓ Vaccinul conjugat cu serogrupurile meningococice A, C, W-135 și Y + polizaharid anatoxina tetanică (MenC-ACYW-TT, Nimenrix), avizat în Europa de EMA în 2012 pentru persoane cu vârsta de ≥ 6 săptămâni (77).
 - ✓ Vaccinuri polizaharidice tetravalente (neconjugate), cu disponibilitate limitată (78).

2. Vaccinuri monovalente

Serogrup A – vaccinul conjugat serogrup meningococic A + polizaharid-tetanic (PsA-TT, MenAfriVac) utilizat în Africa pentru controlul epidemiilor cu serogrup A (79).

Serogrup B – vaccin meningococic serogrup B (MenB-FHbp (Trumenba) și MenB-4C (Bexsero)) autorizat în SUA în 2014, respectiv în 2015 pentru persoane cu vârsta între 10 și 25 de ani cu risc crescut de boală meningococică (76). Vaccinurile MenB sunt utilizate la diferite grupe de vârstă, chiar și la sugari și copii mici în alte țări (Europa, Australia, Canada, Regatul Unit). În Europa, vaccinul MenB-4C (Bexsero) este autorizat din 2013 și MenB-FHbp (Trumenba) din 2017 (80,81,82).

Serogrup C – tipurile de vaccin meningococic serogrup C conjugat (Men-C-C-CRM – Menjugate, Men-C-C-TT – NeisVac-C) sunt folosite în Europa, Canada și alte țări (80).

3. Alte vaccinuri meningococice disponibile

- Vaccin polizaharidic bivalent serogrupurile A și C;
- Vaccin combinat cu *Haemophilus influenzae* tip B și *N. meningitidis* serogrup C (HibMecC) (83).

SCHEMELE DE VACCINARE

Abordarea vaccinării antimeningococice variază în funcție de țară (84). Programele de vaccinare pentru țările din Europa sunt disponibile prin Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (85,83). Având în vedere că majoritatea cazurilor de boală meningococică din Europa sunt cauzate de serogrupurile B, W și C, vaccinarea împotriva acestor serogrupuri face parte din programul de imunizare de rutină în multe țări europene, nu însă și în România unde vaccinarea meningococică este opțională.

În Africa, recomandările OMS includ vaccinarea meningococică pe scară largă cu vaccin cu serogrupul A pentru persoanele cu vârsta între 1-29 de ani în țări cu incidență ridicată (>10 cazuri/100.000 populație/an) și intermediară (2-10 cazuri/100.000 populație/an). La incidențe mai mici (<2 cazuri/100.000 populație/an), vaccinarea meningococică este indicată pentru persoanele cu risc de expunere la meningococ (86).

INFORMAȚII DESPRE VACCINURI

1. Vaccinurile tetravalente – MenACWY

Vaccinurile meningococice conjugate tetravalente (MenACWY) sunt vaccinuri inactivate care conțin antigene polizaharidice capsulare din serogrupurile A, C, W și Y conjugate cu un fragment proteic (CRM197, toxoid difteric sau toxoid tetanic). Această conjugare cu fragmentul proteic provoacă un răspuns imun dependent de limfocitele T, cu un răspuns primar mai bun la vaccinarea sugarilor, un răspuns de memorie puternic la reexpunere și un transport nazofaringian redus (83).

Estimarea eficacității vaccinului se realizează prin demonstrarea imunogenității la diferite grupe de vârstă, prin dezvoltarea de anticorpi specifici. Pentru MenACWY-D (Menactra), MenACWY-CRM și MenACWY-TT (MenQuadfi) imunogenitatea se situează între 80-97% la adolescenți, cu persistența anticorpilor la trei ani. Niveluri similare de imunogenitate sunt citate și la grupele de vârstă 2-10 ani și la sugari (86).

Contraindicațiile vaccinării sunt reprezentate de reacția alergică severă la o doză anterioară sau la orice componentă a vaccinului.

Precauțiile de vaccinare sunt reprezentate de condiții care pot crește riscul de reacții adverse, diminua răspunsul imun sau pot face dificilă diferențierea între o manifestare clinică a afecțiunii și un efect advers al vaccinului (febră, convulsii). În aceste situații aplicarea schemelor de vaccinare trebuie să țină cont de raportul risc/beneficiu individual. Sunt citate aici stările febrile, prematuritatea, antecedentele de sindrom Guillain-Barré (87).

Vaccinurile MenACWY se administrează i.m. în doză de 0,5 ml. Recomandarea este de a folosi același tip de vaccin pentru toate dozele, dar vaccinurile meningococice tetravalente sunt interschimbabile (76). La administrarea din greșală subcutanat și nu i.m., revaccinarea nu este necesară.

MenACWY poate fi administrat la aceeași vizită și cu alte vaccinuri recomandate în mod curent (vaccin antitetanos, difteric, pertussis acelular, papilomavirus) (76). Pentru persoanele cu risc crescut MenACWY-D (Menactra) nu poate fi administrat concomitent cu vaccinul conjugat cu anatoxine difterice și tetanice și vaccinul pertussis acelular. La pacienții cu asplenie funcțională/anatomică sau infecție HIV, MenACWY-D trebuie administrat la vârsta de ≥ 2 ani și la >4 săptămâni, după finalizarea seriei cu vaccinul pneumococic pentru a menține răspunsul imun anti-pneumococic. MenACWY-D trebuie administrat înainte/în același timp cu vaccinul diftero-tetano-pertusis (DtaP) sau la ≥ 6 luni după DtaP pentru a evita interferența DtaP cu răspunsul imun la vaccinul meningococic.

Reacțiile adverse cele mai frecvente la vaccinurile meningococice conjugate tetravalente sunt eritem cu edem local, mialgii, febră, oboseală, cefalee, iritabilitate și somnolență. Sincoapa este mai frecventă la adolescenți (86). Deși au fost raportate cazuri de sindrom Guillain-Barré după administrarea de MenACWY-D (Menactra), studiile de siguranță ulterioare nu au demonstrat un risc crescut de apariție a polineuropatiei.

2. Vaccinurile cu serogrupul B- Men B

Programul de vaccinare cu MenB, în țările din afara SUA, este disponibil prin Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor și Organizația Mondială a Sănătății. Pentru majoritatea adolescenților și adulților tineri sănătoși (cu vârste între 16-23 de ani), se recomandă imunizarea de rutină cu MenB (83,85).

Vaccinurile meningococice de serogrup B nu sunt interschimbabile, deci același tip de produs trebuie folosit la dozele de rapel. Dacă persoana primește două doze din vaccinuri diferite MenB, trebuie ales unul dintre ele pentru a completa schema de vaccinare. Pacientul trebuie să primească o altă doză la intervalul corespunzător pentru produsul respectiv și la ≥ 4 săptămâni după cea mai recentă doză de MenB (76). Persoanele cu risc crescut de boală meningococică de serogrup B pot necesita doze de rapel.

Vaccinarea cu MenB-4C (Bexsero) constă în administrarea a două doze, separate de ≥ 1 lună. Persoanele cu risc crescut de boală meningococică de serogrup B pot necesita doze de rapel, schema valabilă în SUA (76).

MenB-FHbp (Trumenba) presupune administrarea a două doze la persoane sănătoase, la ≥ 6 luni interval; o a treia doză se administrează la ≥ 4 luni după a doua, dacă aceasta a fost administrată < 6 luni de la prima doză. La persoanele cu risc crescut de boală meningococică serogrup B se vor administra trei doze: la 0, 1-2 și 6 luni; a patra doză la ≥ 4 luni după a treia doză va fi necesară dacă a treia doză este administrată < 4 luni de la a doua (76).

Vaccinurile MenB sunt imunogene și bine tolerate; răspunsurile imunogene au fost obținute la $>80\%$ dintre adolescenții și adulții tineri vaccinați, titrurile de anticorpi după prima vaccinare se mențin până la doi ani (84,88). Vaccinurile MenB sunt recomandate după vârsta de 10 ani, sunt imunogene, eficiente, bine tolerate de sugari și copiii sănătoși; în caz de asplenie sau disfuncție splenică pot fi folosite și înaintea acestei vârste (85).

În Regatul Unit, vaccinarea MenB-4C pentru sugari a fost lansată la nivel național în 2015. MenB-4C este acum

aprobat în Europa și în alte țări pentru sugarii cu vârsta de peste două luni (85).

Reacția alergică severă la o doză anterioară sau la orice component este o contraindicație pentru MenB. Precauțiile pentru administrarea pentru MenB includ: prezența unei afecțiuni febrile, sarcină, sensibilitate la latex (capacele seringilor preumplute MenB-4C-Bexsero conțin latex de cauciuc natural). MenB se administrează i.m. în doză de 0,5 ml.

MenB poate fi administrat concomitent cu vaccinuri meningococice conjugate tetravalente sau cu alte vaccinuri din schemele de vaccinare (76).

Cele mai frecvente reacții adverse la MenB includ durere la locul injectării, oboseală, cefalee, mialgii și artralgii.

Pentru persoanele cu asplenie anatomică/funcțională, siclemie, deficit de componente ale complementului și utilizarea inhibitorilor C5, este recomandată vaccinarea cu MenACWY, iar pentru cei cu vârsta ≥ 10 ani din acest grup, și cu vaccinul MenB.

3. Vaccinurile cu serogrupul A

Vaccinul conjugat anatoxină tetanică – polizaharid meningococic serogrup A (PsA-TT, MenAfriVac) și-a dovedit eficiența în prevenirea bolii meningococice invazive de serogrup A și în eliminarea portajului de *N. meningitidis* în Africa Subsahariană (84). Durata răspunsului imun protector depinde de vârstă, la copiii de 1-4 ani titrul anticorpilor protectori scade la 6-8 ani după imunizare, fiind necesar un rapel vaccinal. La persoanele cu vârsta mai mare, răspunsul imun este prelungit (84).

4. Vaccinurile cu serogrupul C

Aceste vaccinuri fac parte din programul de imunizare de rutină în multe țări europene, atât cu vaccinuri monovalente de serogrup C, cât și cu vaccinuri tetravalente (89). ■

Bibliografie:

1. Yadav S; Ramhoo G Meningococcal Meningitis StatPearls Last Update: August 11, 2021. (Accessed on September 30, 2022)
2. https://www.uptodate.com/contents/Microbiology_and_pathobiology_of_Neisseria_meningitidis_Literature_review_current_through_Sep_2022. | This topic last updated: Dec 08, 2021 (Accessed on September 30, 2022)
3. Sun YH, Bakshi S, Chalmers R, et al. Functional genomics of *Neisseria meningitidis* pathogenesis. *Nat Med* 2000; 6:1269
4. CDC - Meningitis - Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis Identification and Characterization of *Neisseria meningitidis* Page last reviewed: April 15, 2016
5. Piet JR, Huis in't Veld RA, van Schaik BD, et al Genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain H44/76. *J Bacteriol*. 2011 May;193(9):2371-2
6. Tzeng YL, Thomas J, Stephens DS. Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42:759
7. Chamot-Rooke J, Mikaty G, Malosse C, et al. Posttranslational modification of pili upon cell contact triggers *N. meningitidis* dissemination. *Science* 2011; 331:778
8. Persa OD, Jazmati N, Robinson N, et al. A pregnant woman with chronic meningococcaemia from *Neisseria meningitidis* with lpxL1-mutations. *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1900
9. Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol*. 2015 Feb; 23:68-72. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.006. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25461575
10. Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE, et al. Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era--United States, 2000-2005. *J Infect Dis* 2010; 201:1208
11. Seib KL, Scarselli M, Comanducci M, et al. *Neisseria meningitidis* factor H-binding protein fHbp: a key virulence factor and vaccine antigen. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14:841

12. McNeil LK, Zagursky RJ, Lin SL, et al. Role of factor H binding protein in *Neisseria meningitidis* virulence and its potential as a vaccine candidate to broadly protect against meningococcal disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77:234
13. Schneider MC, Exley RM, Chan H, et al. Functional Significance of Factor H Binding to *Neisseria meningitidis* Immunol June 15, 2006, 176 (12) 7566-7575
14. Mikucki A, McCluskey NR, Kahler CM. The Host-Pathogen Interactions and Epicellular Lifestyle of *Neisseria meningitidis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 22;12:862935
15. Hodgson A, Smith T, Gagneux S, et al Risk factors for meningococcal meningitis in northern Ghana, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2001, 95; 5, 477-480
16. Davies AL, O'Flanagan D, Salmon RL, et al. Risk factors for *Neisseria meningitidis* carriage in a school during a community outbreak of meningococcal infection. *Epidemiol Infect*. 1996 Oct;117(2):259-66
17. van den Broek B, van der Flier M, de Groot R, et al. Common Genetic Variants in the Complement System and their Potential Link with Disease Susceptibility and Outcome of Invasive Bacterial Infection. *J Innate Immun*. 2020;12(2):131-141
18. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-neisseria-meningitidis-infection> Literature review current: Aug 2022. | This topic last updated: May 10, 2022 (Accessed on September 30, 2022)
19. Orr HJ, Gray SJ, Macdonald M, et al. Saliva and meningococcal transmission. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1314
20. Kaczmarek E, Booy R. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. *BMJ*. 2006 Feb 25;332(7539):445-50
21. Tully J, Viner RM, Coen PG, et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. *BMJ*. 2006 Feb 25;332(7539):445-50
22. Kristiansen BE, Tveten Y, Jenkins A. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of *Neisseria meningitidis*? A population based study. *BMJ* 1998; 317:621
23. Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJ, et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004; 328:1339
24. Bae JY, Ham A, Choi HJ, et al. Recurrent meningococcal meningitis with complement 6 (C6) deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 22;99(21):e20362
25. <https://www.cdc.gov/meningococcal/clinical/eculizumab.html> Managing the Risk of Meningococcal Disease among Patients Who Receive Complement Inhibitor Therapy Page last reviewed: February 7, 2022 (Accessed on September 30, 2022)
26. Harris CM, Wu HM, Li J, et al. Meningococcal Disease in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection: A Review of Cases Reported Through Active Surveillance in the United States, 2000-2008. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3:ofw226
27. Meiring S, Cohen C, de Gouveia L, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection Is Associated With Increased Meningococcal Carriage Acquisition Among First-year Students in 2 South African Universities. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 1, 1 July 2021, Pages e28–e38
28. Bozio CH, Blain A, MacNeil J, et al. Meningococcal Disease Surveillance in Men Who Have Sex with Men - United States, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:1060
29. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17:1858
30. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4811
31. Steurer LM, Hetzmannseder M, Willinger B, et al. Pharyngeal carriage rates of *Neisseria meningitidis* in health care professionals at a tertiary university pediatric hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Sep;39(9):1703-1709
32. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, et al. Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease-United States, 1996-2015. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1276
33. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease. <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html> (Accessed on October 02, 2022)
34. United States Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease Outbreak, Florida, 2022 <https://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/FL2022.html> (Accessed on October 02, 2022)
35. Meningococcal disease - Niger (update). <http://www.who.int/csr/don/23-july-2015-niger/en/> (Accessed on October 22, 2022)
36. WHO-Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 3 APRIL 2020, 95th YEAR / 3 AVRIL 2020, 95e ANNÉE Nos. 14/15, 2020, 95, 133-144 <http://www.who.int/wer>
37. <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease> (accessed on October 2, 2022) European Centre for Disease Prevention and Control. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010. (Accessed on October 22, 2022)
38. World Health Organization. Global alert and response. W135 strain of the disease. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/w135/en/> (Accessed on October 20, 2022).
39. Nguyen N; Ashong D. *Neisseria Meningitidis* StatPearls (Internet). Last Update: July 22, 2022 (accessed on Oct 28, 2022)
40. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849
41. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-meningococcal-infection> Literature review current through: Sep 2022. | This topic last updated: Oct 04, 2021 (accessed on Oct 3, 2022)
42. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397
43. Vaz LE. Meningococcal Disease. *Pediatr Rev*. 2017 Apr;38(4):158-169. (PubMed)
44. Taldir G, Parize P, Arvis P, et al. Acute right-sided heart failure caused by *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 2013 Jan;51(1):363-5. doi: 10.1128/JCM.02264-12. Epub 2012 Oct 31
45. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000; 95:930
46. Kim MC, Patel J. Recognition and Management of Acute Purpura Fulminans: A Case Report of a Complication of *Neisseria meningitidis* Bacteremia. *Cureus*. 2021 Mar 4;13(3):e13704
47. Guiddir T, Gros M, Hong E, et al. Unusual Initial Abdominal Presentations of Invasive Meningococcal Disease. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1220
48. Delwaide C, De Leeuw P, François A, et al. Chronic meningococcal sepsis presenting with recurrent painful rash and poly-arthralgia without fever. *IDCases*. 2018 Jun 30;14:e00416
49. Machain EE, Pérez AA, Ortega AN, et al. Arthritis meningocócica primaria (Primary meningococcal arthritis). *Rev Esp Quimioter*. 2021 Oct; 34(5):509-510. Spanish
50. Masson-Behar V, Jacquier H, Richette P, et al. Arthritis secondary to meningococcal disease: A case series of 7 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul; 96(29):e7573
51. Zeidan A, Tariq S, Faltas B, et al. A case of primary meningococcal pericarditis caused by *Neisseria meningitidis* serotype Y with rapid evolution into cardiac tamponade. *J Gen Intern Med*. 2008 Sep;23(9):1532-5
52. Feldman C, Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review. *Pneumonia (Nathan)*. 2019 Aug 25;11:3
53. Humbert MV, Christodoulides M. Atypical, Yet Not Infrequent, Infections with *Neisseria* Species. *Pathogens*. 2019 Dec 20;9(1):10
54. Sullivan TD, LaScolea LJ Jr. *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. *Pediatrics* 1987; 80:63
55. Nadel S, Kroll SJ. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 31, Issue 1, January 2007, Pages 71–83
56. Fangio P, Desbouchages L, Lachéradé JC, et al. *Neisseria meningitidis* C:2b:P1.2.5 with decreased susceptibility to penicillin isolated from a patient with meningitis and purpura fulminans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:140
57. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-meningococcal-infection> Literature review current through: Sep 2022. | This topic last updated: Oct 21, 2021 (accessed on Oct 16, 2022)
58. Javid MH Meningococcal Workup <https://emedicine.medscape.com/> Updated: Aug 05, 2022 (accessed on Oct 16, 2022)
59. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-bacterial-meningitis-in-adults> Literature review current through: Sep 2022. | This topic last updated: Oct 11, 2022 (accessed on Oct 16, 2022)
60. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG Meningococcal StatPearls, Last Update: July 11, 2022
61. Bryant PA, Li HY, Zaia A, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2919
62. Darton T, Guiver M, Naylor S, et al. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. *Clin Infect Dis* 2009; 48:587
63. Corless CE, Guiver M, Borrow R, et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1553
64. Lee D, Kim EJ, Kilgore PE, et al. Clinical evaluation of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for rapid detection of *Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid. *PLoS One* 2015; 10:e0122922
65. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15:649
66. <https://www.uptodate.com/contents/Treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection> Literature review current through: Sep 2022. | This topic last updated: Dec 22, 2020 (accessed on Oct 22, 2022)

67. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds) (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.550
68. Sameed M, Nwaiser C, Bhandari P, et al. Meropenem-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient with known type IV penicillin hypersensitivity. *BMJ Case Rep* 2019; 12
69. Scotton PG, Pea F, Giobbia M, et al. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:e109
70. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1
71. McNamara LA, Blain A. Chapter 8: Meningococcal Disease. In: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, Roush SW, Baldy LM, Hall MAK (Eds), Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt08-mening.html> (Accessed on Oct 22, 2022)
72. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD004405
73. Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1466
74. Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 2000; 356:1654
75. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:734
76. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, US, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69(No. RR-9):1-41
77. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nimenrix-epar-medicine-overview_en Nimenrix (meningococcal group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine) An overview of Nimenrix and why it is authorised in the EU - last updated in 08-2019. (Accessed on October 23, 2022)
78. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther* 2016; 5:89
79. World Health Organization. WHO position paper, Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015. *Vaccine* 2018; 36:3421
80. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. https://apps.who.int/immunization_monitoring/global_summary (Accessed on November 01, 2022)
81. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bexsero-epar-summary-public_en Bexsero (meningococcal group B vaccine (rDNA, component, adsorbed)) An overview of Bexsero and why it is authorised in the EU last updated in 07-2018. (Accessed on October 23, 2022)
82. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/trumenba-epar-summary-public_en Trumenba meningococcal group B vaccine (recombinant, adsorbed) last updated in 05-2022. (Accessed on October 23, 2022)
83. World Health Organization. International travel and health. Meningococcal disease. <https://www.who.int/ith/vaccines/meningococcal/en/> (Accessed on November 01, 2022)
84. <https://www.uptodate.com/contents/meningococcal-vaccination-in-children-and-adults> Literature review current through: Sep 2022. | This topic last updated: Apr 6, 2022 (accessed on Oct 23, 2022)
85. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries of the European Union. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (Accessed on November 1, 2022)
86. World Health Organization. WHO position paper, Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015. *Vaccine* 2018; 36:3421
87. Contraindications and Precautions. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html> (Accessed on October 26, 2022)
88. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019; 37:1209
89. Presa J, Findlow J, Vojcic J, et al. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. *Infect Dis Ther* 2019; 8:307

Hepatita virală A

Prof. dr. Doina Azoicăi¹, asist. univ. dr. Alice-Nicoleta Azoicăi^{1,2}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

2. Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași

Hepatita virală A (VHA) este o boală acută autolimitată a ficatului, produsă de virusul hepatitic A, care se transmite preponderent pe cale enterală. Spre deosebire de hepatitele B și C, VHA nu provoacă boli hepatice cronice, dar în cazuri rare, se poate manifesta ca hepatită fulminantă (insuficiență hepatică acută), cu prognostic rezervat.

La nivel global, se raportează anual peste 100 de milioane de infecții produse de virusul hepatitic A, ceea ce generează o morbiditate semnificativă și aproximativ 15.000-30.000 de decese (1).

În etapa prevaccinală, metodele folosite pentru prevenirea bolii au fost măsurile de igienă și de protecție pasivă prin administrarea imunoglobulinelor standard. Din 1995 Food and Drug Administration (FDA) autorizează utilizarea în SUA a vaccinurilor monovalente împotriva hepatitei A, fiind ulterior dezvoltate și vaccinurile combinate împotriva hepatitei A și B, respectiv împotriva hepatitei A și a febrei tifoide.

Ca urmare a particularităților clinice și epidemiologice ale bolii, mult apropiate de cele ale poliomielitei, cât și efectele mecanismului de „herd immunity”, pe care vaccinurile în mod particular le produc, se consideră că vaccinarea extinsă împotriva VHA, în populația susceptibilă, poate reduce semnificativ incidența bolii și astfel poate fi posibilă eliminarea infecției.

ETIOLOGIE

Hepatita virală A este determinată de un virus ARN, fără înveliș, care face parte din familia *Picornaviridae* (1). Oamenii sunt singura sursă de agent patogen, deși virusul inoculat în condiții de laborator a produs infecția și la primarele non-umane.

Virusul prezintă șase genotipuri dintre care I, II și III sunt infectante pentru om, iar următoarele produc infecția la maimuțe. Genotipurile se identifică sub forma a două subtipuri, respectiv A și B. Identificarea moleculară a virusului după heterogenitatea sa genetică este utilă în investigarea focarelor, cum ar fi situația cazurilor de VHA în grupul bărbaților care fac sex cu bărbați (MSM) și la care a fost identificat subtipul IA sau situația subtipului IIIA pus în evidență la persoanele care utilizează droguri intravenoase. Totuși se remarcă faptul că cei care au trecut prin boală sau care au fost vaccinați, indiferent de zona geografică, sunt protejați și nu vor face reinfecții în cursul deplasării în alte regiuni ale lumii. Acest fapt justifică recomandarea de vaccinare a călătorilor (copii sau adulți) care staționează sau tranzitează regiuni endemice pentru VHA, dacă aceștia nu au prezentat infecția în antecedente.

Virusul hepatitic A (VHA) are rezistența cea mai crescută în mediu în comparație cu alte picornavirusuri și poate fi stabil pe perioada mai multor luni, în condiții de temperatură moderată și pH scăzut. Este inactivat la temperaturi ridicate de $\geq 85^{\circ}\text{C}$, formol și clor. Rezistența lui în apă, sol, sediment marin și crustacee, a determinat explicația producerii de focare de VHA după ingestia de fructe de mare neprelucrate/parțial prelucrate termic.

MECANISME ETIOPATOGENICE

Transmiterea este preponderent enterală și virusul se replică în ficat. Viremia persistă în medie 95 de zile, cu un interval de 36 până la 391 de zile (2).

La nivelul ficatului, virusul generează un proces inflamator acut, ce se remite spontan, fără sechele cronice. Virusul acționează prin mai multe mecanisme moleculare care determină perturbarea răspunsurilor imune înnăscute, care controlează inducerea sintezei de interferon, ceea ce are ca rezultat un răspuns limitat la interferon de tip I în ficatul infectat.

EPIDEMIOLOGIE

Hepatita A se întâlnește în întreaga lume cu înregistrarea unui număr de peste 1,5 milioane de cazuri simptomatice. Nivelul de endemicitate este strâns legat de condițiile de igienă, în concordanță cu gradul de dezvoltare socioeconomică, exprimate prin disponibilitatea redusă a apei potabile, nivelul precar educațional al populației și disponibilitatea limitată la serviciile medicale. Zonele cu endemicitate crescută sunt situate în America Centrală și de Sud, Africa, Orientul Mijlociu, Asia (cu excepția Japoniei) și Pacificul de Vest.

Pentru Europa, în anul 2016, un număr de 29 de țări au raportat 12.429 de cazuri confirmate de VHA, cu o incidență de 2,4 cazuri/100.000 de locuitori. Copiii cu vârsta între 5 și 14 ani au reprezentat majoritatea îmbolnăvirilor (35%) și au avut cea mai mare rată de notificare (7,9 cazuri/100.000 de locuitori). Două țări din UE au raportat focare limitate generate de cazuri de la care s-a izolat subgenotip IA al VHA înregistrate la bărbații care fac sex cu bărbați (MSM), acestea fiind primele semnale ale unor fenomene epidemice în mai multe țări din regiune în anul următor (3).

În SUA, până în anul 2004, VHA era tipul de hepatită acută virală cel mai frecvent raportat. Din anul 1995, ca urmare a introducerii vaccinării împotriva VHA, și până în anul 2011, cazurile de hepatită A au avut o scădere de peste 95%. Frecvența cazurilor a crescut după 2016 din cauza înregistrării focarelor extinse de boală în rândul consumatorilor de droguri și a persoanelor fără adăpost (4).

În anul 2020, în România, au fost raportate 1.008 cazuri noi de VHA (5,2/100.000 locuitori) și, respectiv, 879 de cazuri (4,6/100.000 locuitori) în anul 2021, față de anul 2019 când au fost înregistrate 3.404 cazuri (17,6/100.000 locuitori) (5). Numărul redus de cazuri din perioada pandemiei de COVID-19 poate fi fie din cauza subdiagnosticării bolii și neraportării cazurilor, fie din cauza reducerii riscului de transmitere a VHA ca urmare a măsurilor de limitare a activităților școlare, izolarea și distanțarea fizică.

Transmiterea VHA se realizează preponderent pe cale enterală, prin contact direct sau indirect, prin ingestia de alimente sau apă contaminate. Transmiterea verticală este rar înregistrată ca urmare a infecției de la mamă la făt în primul trimestru de sarcină (6). Deoarece prin transfuziile de sânge sau derivate din sânge, mai ales în cazul celor care primesc mai frecvent aceste produse, se poate produce

transmiterea virusului la primitor (în situația probabilă în care donatorul s-a aflat în perioada de viremie la momentul recoltei), în SUA, din 2002 au fost introduse teste PCR de screening pentru detectarea inclusiv a VHA (7). În țările cu endemicitate crescută este raportat un risc redus, dar posibil, de transmitere nosocomială a virusului, de la pacienții adulți la personalul medical (8).

Contagiozitatea persoanelor infectate este crescută cu 1-2 săptămâni înainte de debutul bolii, iar riscul este minim la o săptămână după debutul icterului. Eliminarea virusului scade semnificativ la 7 până la 10 zile după apariția simptomelor, iar majoritatea persoanelor infectate nu mai excretă virusul prin fecale până în a treia săptămână de boală (9).

Apariția focarelor poate fi frecvent datorată consumului de alimente, apă contaminată sau a altor evenimente majore naturale sau sociale.

Grupuri aflate la risc

Copiii preșcolari sau școlari (grupa de vârstă 5-14 ani); persoanele care călătoresc în zone endemice și nu au trecut anterior prin boală sau nu au fost vaccinați; pacienți cu boală hepatică cronică sau imunosupresie HIV; persoanele consumatoare de droguri sau cele fără adăpost; bărbații care fac sex cu bărbați (MSM); rar posttransfuzional (persoanele cu hemofilie, administrarea concentratelor de factor VIII și IX tratate cu solvent/detergent); persoanele cu risc profesional care lucrează în sectoare de distribuție centralizată a apei potabile sau în sectoarele de salubritate.

TABLOU CLINIC

Perioada de incubație a hepatitei virale A este de aproximativ 28 de zile (15-50 de zile) (9). Boala are frecvent un debut brusc cu febră, stare generală de rău, anorexie, greață, disconfort abdominal, urini hiperchrome și icter. Copiii cu vârsta mai mică de 5 ani au o simptomatologie mai puțin evidentă, iar frecvența manifestărilor crește odată cu vârsta pacientului. Durata manifestării simptomelor este variabilă dar, cel mai frecvent, acestea regresează după aproximativ trei săptămâni de boală. Se raportează faptul că, la 10-15% dintre persoane, simptomele pot persista sau se pot instala recurențe, în termen de până la 6 luni.

În sinteză:

- probabilitatea de boală simptomatică este direct corelată cu vârsta;
- copiii cu vârsta mai mică de 5 ani prezintă, în majoritatea cazurilor, o infecție care poate evolua asimptomatic;
- copiii mai mari și adulții (mai mult de 70%) prezintă simptomatologie specifică reprezentată de icter, iar în situații rare pot să apară manifestări de hepatită fulminantă;
- uneori este întâlnită și forma colestatică, cu prurit și cu creșterea markerilor biochimici hepatici, bilirubinemie, asociate cu scăderea în greutate;
- în contextul unor factori de risc preexistenți se remarcă riscul apariției manifestărilor extrahepatice (artralgii, mialgii, glomerulonefrită, pancreatită, peritonită etc.).

EVOLUȚIE

Vindecarea se produce spontan, fără sechele cronice la majoritatea pacienților și în special în situația în care boala apare la vârste tinere. Pentru formele rare de hepatită A

fulminantă, evoluția este nefavorabilă fiind raportată o mortalitate de până la 80% (4).

DIAGNOSTIC

Hepatita A se poate diferenția, doar parțial, de alte tipuri de hepatită virală, numai pe baza examenului clinic sau a anamnezei epidemiologice, testarea serologică fiind utilă pentru confirmarea diagnosticului.

Pacienții cu hepatită acută A au anticorpi IgM anti-VHA detectabili 5-10 zile înainte de debutul simptomelor și pot persista până la 6 luni, iar anticorpii de tip IgG anti-VHA apar în faza de convalescență a bolii și conferă protecție de durată.

COMPLICAȚII

Manifestările severe și instalarea unor complicații sunt rare, iar acestea pot fi variate: imunologice, neurologice, hematologice, pancreatice și renale, forme colestatice sau fulminante.

TRATAMENT

Nu există tratament specific pentru infecția cu virusul hepatitic A, fiind recomandat doar terapie simptomatică. În situații rare, când se produce o formă fulminantă de VHA, există recomandarea transplantului hepatic fiind estimată o rată de supraviețuire de până la 80% remarcându-se însă riscul unor reinfecții (9).

PROFILAXIE

Vaccinul împotriva hepatitei A este disponibil ca preparat viu atenuat sau inactivat. Forma cea mai larg utilizată de vaccineri este cea a preparatelor inactivate. Vaccinul inactivat este utilizat în două formulări, pediatrică și pentru adulți. Formulele pediatriche se adresează persoanelor cu vârsta între 12 luni și 16 ani (4).

Primul vaccin inactivat a fost autorizat de FDA în SUA în anul 1995, urmat în 1996 de un al doilea preparat vaccinal. Vaccinurile inactivate similare au fost utilizate în urma autorizării acestora, inclusiv în Europa, Canada, China și în alte țări.

Vaccinurile combinate sunt cele care utilizează componenta antigenică împotriva hepatitei A și a febrei tifoide, cu administrare la adolescenți și adulți, mai ales în condiții de călătorie. Un alt vaccin combinat este cel împotriva hepatitei A (componenta inactivă) și hepatitei B (recombinat genetic) care a fost autorizat în SUA în anul 2001 pentru persoanele de 18 ani și peste. În Europa, Canada și China acest tip de vaccin combinat a apărut într-o formulare recomandată pentru adulți, dar și ca preparat cu administrare la copiii cu vârsta între 2 și 15 ani (1).

Imunogenicitate

Vaccinurile s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea bolii, eficacitatea lor fiind estimată la 94% după două doze, iar eficacitatea cumulativă, inclusiv pentru perioada post-rapel, a fost raportată la 95-100%, fapt dovedit prin studii placebo controlate, în situații epidemice sau endemice. Imunitatea colectivă (herd immunity) a fost documentată ca un efect important, atestând astfel faptul că vaccinarea contribuie la declanșarea mecanismelor de protecție individuală, dar și la nivelul comunității (10,11).

Mai mult de 97% dintre copiii și adolescenții vaccinați sunt seropozitivi după o lună de la prima doză, iar în studiile clinice toți primitorii de vaccin cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani au dezvoltat niveluri protectoare înalte de anticorpi după administrarea a două doze.

Mai mult de 95% dintre adulții vaccinați vor dezvolta anticorpi protectori în decurs de patru săptămâni de la o singură doză și aproximativ 100% vor prezenta seroconversie după administrarea celei de-a doua doze (4).

Studiile de evaluare a imunității celulare la persoanele vaccinate care au prezentat un răspuns mai redus, au constatat că o doză de vaccin inactivat a indus răspunsuri celulare specifice și s-a observat o creștere a nivelului celulelor B cu memorie, celulelor T CD8 și celulelor T CD4, cât și creșterea producției de citokine. Imunitatea prin celulele T specifice VHA a persistat independent de nivelurile de anticorpi anti VHA (12).

Datele privind persistența pe termen lung a anticorpilor și a memoriei imunitare, derivate din modele matematice ale evoluției titrurilor anticorpilor, indică faptul că nivelul de protecție anti-VHA ar putea fi prezent timp de 20 de ani sau mai mult, iar pentru copiii, adolescenții și tinerii adulți sănătoși vaccinați, acesta poate să persiste toată viața, fără să fie necesară o doză suplimentară de rapel (11,13).

Eficacitate în practică

Studiile care au urmărit efectul vaccinării împotriva VHA atât la vaccinurile inactivate, cât și la cele viu atenuate, au demonstrat că în zonele înalt endemice rezultatele au fost pozitive în ceea ce privește prevenția și controlul în comunitate a bolii simptomatice. Vaccinarea majorității copiilor, adolescenților și adulților tineri în zonele cu circulație crescută a virusului a determinat declinul rapid a incidenței îmbolnăvirilor. Incluziunea vaccinării împotriva VHA ca o imunizare de rutină (ex: SUA – 2002, Israel – 2002, Argentina – 2005, China – 2007, Brazilia – 2013 etc.) a determinat totodată și asigurarea sustenabilității programului de vaccinare (1).

Efectul vaccinării universale împotriva VHA la nivel comunitar a determinat totodată un rezultat cu impact pozitiv asupra poverii bolii prin măsurarea unor indicatori cum ar fi: incidența îmbolnăvirilor, frecvența focarelor, rata spitalizărilor, costurile îngrijirilor de sănătate etc.

Perspectiva eliminării circulației virusului în țările endemice este posibil de atins în contextul aplicării politicilor de vaccinare universală, în acord cu implementarea programelor de asigurare a accesului la apă potabilă și îmbunătățirea igienei, astfel încât nivelul morbidității să se mențină în mod constant la <1 caz/100.000 locuitori (11).

SCHEMA DE VACCINARE (Tabelul 1)

Vaccinarea cu vaccinuri monovalente a fost introdusă în SUA în 1995, inițial pentru persoanele cu risc crescut pentru infecție, respectiv în rândul călătorilor care circulau în țările endemice. În 2005 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a recomandat ca inclusiv toți copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni de viață să fie vaccinați, de rutină, împotriva hepatitei A (9).

În Europa, recomandările sunt variate, astfel încât în Austria, vaccinarea se practică la copiii de 13-23 de luni, cu 2 doze, la minimum 6 luni distanță, cu precizarea de a fi

efectuată înainte de intrarea în creșă. În Belgia, vaccinarea este efectuată începând cu vârsta de 12 ani, și ≥ 19 ani pentru anumite grupuri la risc. În Cipru, de la 2 ani și ≥ 19 ani numai la indicații speciale. În Cehia, este valabilă o recomandare generală pentru toată populația cu vârsta ≥ 19 ani, în mod curent cu două doze, în contextul unui risc de infecție și în absența antecedentelor de vaccinare (vaccinarea este finanțată la persoanele aflate la risc). În Grecia, se recomandă vaccinarea cu două doze la copiii de 2-6 ani, iar în Italia, este valabilă o recomandare de vaccinare generală pentru copiii de 15-18 luni și 12 ani dacă trăiesc în zone cu endemicitate înaltă (14).

Persoanele cu risc crescut de infecție cu VHA sau de complicații ale acesteia, au recomandarea de vaccinare de rutină. Din această categorie fac parte: călătorii care staționează sau tranzitează țări cu endemicitate înaltă sau intermediară (toate zonele lumii, cu excepția Canada, Europa de Vest, Scandinavia, Japonia, Noua Zeelandă și Australia), persoane cu afecțiuni ce induc imunosupresie, inclusiv pacienți cu infecție HIV, pacienți cu boală hepatică cronică, cei care vor primi transplant hepatic, femeile din zone endemice care au risc de infecție în perioada gravidității, persoanele cu risc profesional (personal medical care lucrează în centre de îngrijiri pe termen lung, angajați în unități centralizate de aprovizionare cu apă potabilă și salubritate etc.).

Copiii cu vârsta între 1 și 16 ani vor primi o primă doză, urmată de o doză de rapel la 6-12 luni (maximum 5 ani) mai târziu. Vaccinul trebuie administrat intramuscular în mușchiul deltoid. Finalizarea seriei cu același produs este de preferat, însă în cazul în care produsul utilizat inițial nu este disponibil sau nu este cunoscut, vaccinarea cu produsul disponibil este acceptată.

Se consideră că intervalul minimum dintre doze este de șase luni, dar în cazul în care intervalul între doze depășește 18 luni nu este necesar să se repete prima doză.

Călătorii care nu primesc din diverse considerente vaccinul împotriva VHA și sunt expuși la riscul de infecție, în țările cu endemicitate înaltă sau medie, au recomandarea de a fi protejați prin administrarea unei doze de imunoglobulină (IG 0,02 ml/kg), care oferă protecție de până la trei luni (15).

Vaccinarea cu vaccinul combinat împotriva VHA și VHB poate fi efectuată în Europa atât la copii, cât și la adulți (pentru situația în care nu au primit vaccinul împotriva hepatitei B în schemele de vaccinare ale Programului Național), datorită disponibilității preparatelor vaccinale pediatrice, respectiv tip adult, iar în SUA numai la adulți prin administrarea a trei doze: 0-1 lună – 12 luni sau schema rapidă 0-7 zile – 21 zile și rapel la 12 luni de la încheierea vaccinării primare.

Vaccinarea post-expunere împotriva VHA trebuie realizată cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de două săptămâni de la expunere, fiind recomandată tuturor persoanelor nevaccinate care au avut un contact infectant. Simultan cu vaccinul se recomandă administrarea de imunoglobuline (IG 0,1ml/kg) în anumite circumstanțe, și pentru persoanele cu vârsta ≥ 40 de ani sau la imunosupresați, după o prealabilă evaluare a riscului. Administrarea IG fără vaccinare este justificată pentru profilaxia post-expunere pentru copiii cu vârsta sub 12 luni și pentru persoanele pentru care vaccinul este contraindicat (15).

Tablelul 1. Schema de vaccinare împotriva hepatitei A

| |
|---|
| Copiii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 15 ani inclusiv , care nu au primit anterior vaccinul împotriva hepatitei A Serii de 2 doze la 0, 6-12 luni (Avaxim® 80U sau Havrix® 720 U EI/ml) |
| Adolescenții peste 16 ani și adulții cu factori de risc Serii de 2 doze la 0, 6-12 luni (Avaxim® 160 U sau Havrix® 1.440 U EI/ml) |
| Vaccinuri combinate împotriva hepatitei A și hepatitei B |
| Copiii cu vârsta de 12 luni și 15 ani inclusiv , care nu au primit anterior vaccinul împotriva hepatitei A și vaccinul împotriva hepatitei B Serii de 3 doze la 0, 1, 6 luni (Twinrix® 360 Unități Elisa HAV/10μg AgHBs) |
| Adolescenții peste 16 ani și adulții cu factori de risc care nu au primit anterior vaccinul împotriva hepatitei A și vaccinul împotriva hepatitei B Serii de 3 doze la 0, 1, 6 luni (Twinrix® 720 U.EI HAV + 20μg/ml AgHBs) |
| Sau schemă accelerată Serii de 3 doze cu doze la 0, 7, 21-30 de zile și rapel la 12 luni după doza 1 (Twinrix® 720 U.EI HAV + 20μg/ml AgHBs) |

CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII

Istoric de reacție alergică severă (anafilaxie) la componentele vaccinului sau ca urmare a unei reacții la o doză anterioară.

Vaccinarea persoanelor cu boli acute, moderate sau severe, ar trebui să fie amânată.

Având în vedere că 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.

REAȚII ADVERSE

Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele locale, sub formă de durere la locul de injectare, eritem, edem, acestea fiind raportate la 21% dintre copii și 56% dintre adulții vaccinați. Simptomele sunt ușoare și autolimitante (1,16).

Reacții sistemice ușoare, stare generală de rău, oboseală, febră, vărsături sunt raportate la <5% dintre vaccinați, iar cefaleea la <16% dintre adulți și între 2-9% la copii. Nu au fost raportate reacții adverse grave.

În caz de imunosupresie de diverse cauze nu există limitări în administrarea vaccinurilor inactivate împotriva VHA sau a celor combinate deoarece acestea nu pot să genereze un risc mai crescut de reacții indezirabile, în comparație cu efectele înregistrate la persoanele imunocompetente. ■

Bibliografie

1. Averhoff F, Khudyakov Y, Nelson N, et al. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, et al., eds. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:319-41
2. Bower WA, Nainan OV, Han X, et al. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. J Infect Dis. 2000; 182(1):12-17
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2019
4. Foster FM, Haber P, Nelson N. Hepatitis A In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Center for Disease Control and Prevention (CDC) Pink Book: Course Textbook - 14th Edition, 2021
5. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile București - CNSCBI. Buletin informativ nr.13, 2020
6. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, et al. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. Obstet Gynecol. 1996;88(4 Pt 2):690-691
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders—United States, May 1998-June 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;51(51-52):1152-1154
8. Brennan J, Mullins H, Tobey K et al. Nosocomial hepatitis A outbreak among healthcare workers and patients in a community hospital during an ongoing statewide outbreak. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2021; 42; (2):139 - 141
9. Averhoff F, Khudyakov Y, Vellozzi C. Hepatitis A Virus In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 9-th Edition, Elsevier; 2020: 2243-2262
10. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA, 1994; 271(17):1328-1334
11. Herzog C, Herck KV, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2021; 17; (5): 1496-1519, doi.org/10.1080/21645515.2020.1819742
12. Melgaço JG, Morgado LN, Santiago MA, et al. A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. Vaccine. 2015; 33(32):3813-3820
13. Chappuis F, Farinelli T, Deckx H, Sarnecki M, Go O, Salzgeber Y, Stals C. Immunogenicity and estimation of antibody persistence following vaccination with an inactivated virosomal hepatitis A vaccine in adults: A 20-year follow-up study. Vaccine. 2017; 35(10):1448-54. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.031
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccination programs in all EU/EEA countries. Hepatitis A recommended vaccinations, 2022
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Book. Health Information for International Travel. 2020
16. Aronson JK. Hepatitis vaccines. In: Meyler's Side Effects of Drugs, Sixteenth Edition, 2016 Elsevier, 696-706

Gripa sezonieră

Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

Gripa este o boală infecțioasă acută, cu un indice de contagiozitate foarte mare, determinată de infecția cu virusurile gripale. Potențialul epidemic al gripei este crescut prin capacitatea remarcabilă de variabilitate antigenică, putând determina vârfuri epidemice sezoniere sau pandemii, remarcându-se astfel prin morbiditate și mortalitate crescute, precum și prin prezența complicațiilor, în special la pacienții cu factori de risc (1,2).

ETIOLOGIE

Virusurile gripale (*Myxovirus influenzae*) sunt virusuri ARN care aparțin familiei *Orthomyxoviridae*, dintre care doar trei tipuri sunt virusuri gripale: A sau B (cel mai frecvent, cu impactul clinic cel mai semnificativ) și C (mai rar) pot infecta organismul uman (2,3).

Clasificarea celor trei tipuri de virusuri gripale, distincte din punct de vedere antigenic și între care nu există imunitate încrucișată, se face pe baza nucleoproteinei virale (2). Virusurile gripale A sunt împărțite în funcție de glicoproteinele de suprafață, hemaglutinină (HA) și neuraminidază (NA). Până în prezent sunt descrise 18 subtipuri de HA și 11 subtipuri de NA, de aici rezultă variabilitatea genetică mare a virusurilor gripale A cu potențial epidemic și pandemic (4).

O caracteristică a virusurilor gripale este reprezentată de faptul că acestea pot suferi mutații de tip antigenic-drift, schimbări minore pe același subtip (determinate de mutații punctiforme) ce sunt responsabile de apariția epidemiilor sezoniere sau mutații majore, la nivelul segmentelor genomice, de tip antigenic-shift, cu rol în apariția pandemiilor (1-3).

Virusurile gripale A și B sunt responsabile de îmbolnăvirile din cursul epidemiilor, virusul gripal A având cea mai mare variabilitate antigenică și fiind cel mai răspândit; virusul gripal B, cu cele două linii genetice diferite (*Victoria* și *Yamagata*) prezintă variații mari geografice, precum și variații temporale de la un sezon la altul (1-3).

Virusul gripal C determină forme clinice de boală ușoare sau asimptomatice și nu produce epidemii (2).

PATOGENIE

Virusurile gripale pătrund la nivelul tractului respirator prin picăturile *Flugge*, prin tuse sau strănut. Ținta o reprezintă în special celulele epiteliale ciliate ale mucoasei tractului respirator. Glicoproteinele de pe suprafața membranelor a virusurilor gripale au rol important în patogenia gripei: NA are rol în reducerea vâscozității mucusului, descoperind receptorii celulari. Atașarea și pătrunderea virusului în celulă se face cu ajutorul HA. Replicarea virală este urmată de distrugerea celulei care suferă fenomenul de apoptoză și necroză, cu eliminarea noilor virioni formați în urma procesului de replicare (1,2,5). Simptomatologia locală este rezultatul distrugerii celulare epiteliale locale și a răspunsului inflamator local (1,2,5).

Patogenitatea virusurilor gripale, tipul/subtipul virusului gripal, statusul imun al gazdei determină tabloul clinic al gripei.

EPIDEMIOLOGIE

Modalitatea de transmitere a infecției cu virusurile gripale se face pe cale directă, aerogenă, prin picăturile respiratorii care au conținut viral și sunt eliminate direct de persoana bolnavă prin tuse, vorbire, strănut și indirect prin intermediul obiectelor contaminate (1,2,6). Perioada de contagiozitate a gripei începe cu 1-2 zile anterior debutului simptomatologiei și durează până la 5-6 zile de la debutul bolii, fiind mai prelungită în cazul copiilor care pot elimina virusul gripal pe o perioadă mai mare, până la 7-10 zile (2,6).

În privința receptivității, aceasta este generală în rândul celor fără imunitate dobândită prin boală sau vaccinare pentru sezonul respectiv. Important de reamintit este faptul că nu există imunitate încrucișată între tipurile și subtipurile virusurilor gripale (2).

Riscul de apariție a unei epidemii gripale este ridicat în fiecare sezon rece, și anume lunile decembrie-aprilie pentru emisfera nordică și lunile iunie-septembrie din emisfera sudică. În schimb, în zonele tropicale și subtropicale gripa poate fi întâlnită pe tot parcursul anului, în orice perioadă (1-3).

Rata de atac a gripei este de aproximativ 10-20% în fiecare an, la copiii din grupa de vârstă 5-9 ani fiind întâlnită cea mai mare rată de atac, de aproximativ 20-30% (2,7). Riscul de a dezvolta forme severe de gripă îl au în principal copiii cu vârsta sub doi ani, gravidele, vârstnicii peste 65 de ani și pacienții cu afecțiuni cronice asociate (1,2,7).

TABLUL CLINIC

Statusul imun al gazdei, tipul de virus gripal implicat precum și nivelul inoculului infectant determină tabloul clinic al gripei și formele clinice de boală, de la forme ușoare până la forme severe de boală (2). Perioada de incubație a bolii este de aproximativ 1-3 zile (3).

Tabloul clinic cu debut brusc al gripei cuprinde: febră înaltă cu durată de aproximativ 3-5 zile, frison, cefalee, dureri la nivelul globilor oculari, fotofobie, mialgii, artralgii, astenie fizică marcată, tuse. În faza de stare, la aproximativ 2-3 zile de la debut, apare sindromul respirator, având ca manifestări clinice: tusea seacă, intensă, iar la copilul mic și sugăr, frecvent cu caracter laringian, disfagia, odinofagia și obstrucția nazală cu rinoree (1,2,8).

Dacă la copilul mare și adolescent această simptomatologie este caracteristică, având tabloul clinic asemănător cu cel al adultului, la sugăr și copilul mic, tabloul clinic poate avea anumite particularități în funcție de grupa de vârstă.

La sugăr se pot întâlni forme clinice severe de gripă, cu tablou clinic de laringită severă/crup gripal, bronșiolită acută capilară, bronhopneumonie, convulsii febrile, miocardită, afectare musculară (rabdmioliză) sau manifestări digestive, cu deshidratare secundară (2,3,8).

În rândul copiilor din grupa de vârstă 1-5 ani, predomină simptomele de tipul febrei înalte, tuse seacă frecventă, epistaxis, diaree, vărsături, acutizarea crizelor de astm bronșic, miozită, frecvența crescută a otitelor și laringitelor (1,2,8).

Cele mai frecvente complicații ale gripei la copil sunt cele respiratorii, de tipul pneumoniei virale gripale sau pneumoniei bacteriene secundare, bronșiolită acută, acutizări/agravarea unor afecțiuni cronice pulmonare (astm bronșic, fibroza chistică) și complicațiile din sfera ORL (otita medie acută, sinuzită, laringită/crupul gripal în special la sugar și copilul mic). Alte complicații extrapulmonare determinate de gripă sunt cele cardiovasculare (miocardită, pericardită, decompensarea cardiacă la cei cu patologie cardiacă cronică), neurologice (encefalită acută, meningoencefalită, mielită, poliradiculonevrită acută Guillain-Barre), afectarea musculară de tip miozită, în special la grupa de vârstă 5-10 ani, mai frecvent implicat fiind virusul gripal de tip B (1,2,8).

DIAGNOSTICUL POZITIV AL GRIPEI

Diagnosticul pozitiv presupune prezența criteriilor clinice, a contextului epidemiologic (contact cu un caz confirmat, focar familial sau în colectivitate) și confirmarea de laborator prin detecție genetică de tip și subtip de virus gripal: RT-PCR/Real Time-PCR sau test rapid antigenic (1). În cursul epidemiilor de gripă diagnosticul se poate baza pe criteriile clinice și epidemiologice (2).

Confirmările de laborator prin teste virusologice sau serologice sunt necesare în situația unor cazuri suspecte de gripă survenite în afara epidemiilor (2). Testele virusologice presupun identificarea virusului gripal, a antigenelor virale sau a ARN-ului viral în secrețiile nazofaringiene, prelevate din exsudatul nazofaringian (2). Testele rapide antigenice au sensibilitate de aproximativ 70-75% și specificitate de 90-95%. Din cauza proporției ridicate de rezultate fals negative, în cazurile cu suspiciune de gripă este necesară confirmarea prin RT-PCR, care este metoda de referință pentru confirmarea diagnosticului de gripă (2). Alte metode de identificare a virusurilor gripale în culturi celulare nu se utilizează în practica curentă, iar diagnosticul serologic prin identificarea anticorpilor nu poate înlocui tehnica RT-PCR (2).

Măsurile de profilaxie a gripei le cuprind pe cele de profilaxie colectivă (măsuri de igienă/non-farmacologice) și pe cele de profilaxie individuală (vaccinarea antigripală și chimioprofilaxia sau tratamentul cu agenți antivirali) (1,2,9,10).

VACCINAREA ANTIGRIPALĂ

Tipuri de vaccin gripal. Compoziție

Vaccinarea antigripală este metoda cea mai eficientă de profilaxie a infecției gripale, dar și a spitalizărilor și complicațiilor determinate de aceasta. Compoziția vaccinurilor gripale este actualizată anual în conformitate cu modificările antigenice ale virusurilor gripale, cu scopul de a asigura eficiența acestora împotriva tulpinilor de gripă circulante predominant în sezonul gripal respectiv (1). Astfel, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) stabilește anual compoziția vaccinului gripal în lunile februarie-martie pentru emisfera Nordică și respectiv, august-septembrie pentru emisfera Sudică (2,9). Pentru sezonul 2022/23, OMS recomandă ca vaccinurile gripale să fie tetravalente și trivalente (11).

De menționat este faptul că nomenclatura OMS a tulpinilor virusului gripal cuprinde: tipul de virus, originea geografică, numărul tulpinii, anul izolării și pentru virusurile gripale A și tipul de antigene (HA și NA) (2). Pentru imunizarea activă împotriva gripei există următoarele tipuri

de vaccinuri gripale: vaccinul gripal inactivat (trivalent sau tetravalent), vaccinul gripal cu virus viu atenuat (trivalent sau tetravalent) și vaccinul gripal recombinant cu indicație de administrare peste vârsta de 18 ani, disponibile în prezent doar în SUA (9-11).

Proteinele HA purificate, componentele active din vaccinuri, sunt produse pe culturi celulare, prezentând avantajul că se pot administra persoanelor alergice la ou (2,3,9-11). Vaccinul gripal trivalent conține două tulpini de virus gripal A și o linie genetică B (*Yamagata* sau *Victoria*), iar forma tetravalentă are în compoziție două tulpini de virus gripal A și cele două linii genetice B (*Yamagata* și *Victoria*) (11).

În România sunt înregistrate în prezent, în 2022, următoarele vaccinuri gripale tetravalente cu indicație de administrare la copil:

- **Vaccinuri gripale inactivate tetravalente** care conțin patru antigene diferite (HA) corespunzător tulpinilor virale estimate că vor circula în sezonul gripal respectiv. Vaccinurile gripale inactivate se obțin prin cultivarea virusurilor pe ouă embrionate și apoi purificarea HA virale, singura componentă antigenică virală (3,10).
 - ✓ Vaccinul gripal inactivat tetravalent conține două tulpini de virus gripal A și cele două linii genetice B (*Yamagata* și *Victoria*).
 - ✓ Un produs disponibil în prezent conține virion fragmentat inactivat, iar celălalt produs conține antigen de suprafață inactivat, ambele cu recomandare de administrare la copiii cu vârsta peste șase luni și adulților (12,13).
- **Vaccinurile cu virus gripal viu atenuat tetravalente** se obțin prin adaptarea la rece a tulpinilor virale, urmată de sensibilizarea la căldură și atenuare (3,10). Modalitatea de administrare este intranasală și se adresează persoanelor imunocompetente cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani (3,7,10,14). După administrare, replicarea tulpinilor de virus viu-atenuat se produce la nivelul mucoasei nazale pentru a determina în plus față de vaccinurile inactivate și un răspuns imun local (3).

IMUNOGENICITATE

Eficacitate, eficiență și cost-eficiență

Mai mulți factori pot influența eficacitatea vaccinurilor gripale, în primul rând concordanța între compoziția vaccinurilor gripale și tulpinile de virusuri gripale circulante în sezonul respectiv, precum și factori care țin de persoana vaccinată, cum ar fi vârsta sau condițiile imunosupresive (1,9).

Vaccinurile gripale determină un răspuns imun mediat umoral (anticorpi de inhibare a hemaglutininei-HAI), un răspuns imun mediat celular și un răspuns imun respirator local (anticorpi de tip IgA și IgG în secrețiile nazale) după administrarea vaccinului gripal cu virus viu atenuat (3).

Durata imunității/protecției

Răspunsul protector postvaccinal se dezvoltă după aproximativ două-trei săptămâni de la vaccinarea antigripală. O scădere a eficienței vaccinului gripal ar putea fi determinată de diferențele dintre virusurile din compoziția vaccinului și tulpinile predominant circulante, precum și de mutațiile adaptative pe care virusul din vaccin le dezvoltă în timpul producției, în timpul etapei de cultivare pe ouă embrionate (2,3,9).

Imunitatea ce se dezvoltă postvaccinal durează aproximativ 6-12 luni, explicând astfel alături de variabilitatea de la un sezon la altul a tulpinilor de virus gripal circulante, necesitatea vaccinării antigripale anuale (2,3,9).

Siguranța. Reacțiile adverse

Reacțiile adverse postvaccinale sunt rare. Reacții postvaccinale locale: durere la locul injectării, eritem și edem, indurație locală, mai frecvent după administrarea vaccinului gripal inactivat (12,13).

Reacții postvaccinale sistemice: fatigabilitate, cefalee, somnolență, mialgii, artralгии, iritabilitate, manifestări gastrointestinale (12,13). Febra, astenia, mialgiile pot apărea postvaccinal la persoanele care nu au fost vaccinate anterior împotriva gripei (12,13).

Reacțiile adverse mai frecvent întâlnite după administrarea vaccinului cu virus viu atenuat sunt: scăderea apetitului, febra, cefaleea, stare de rău, mialgii. Mai puțin frecvent au fost semnalate erupții cutanate, epistaxis, reacții de hipersensibilitate de tip urticarie, angioedem și foarte rar reacții anafilactice (14).

Indicații. Recomandări de utilizare

Este importantă vaccinarea anuală împotriva gripei, deoarece tulpinile de virus gripal circulante variază de la un sezon la altul. De asemenea, durata de protecție oferită de vaccinul gripal este de scurtă durată, timp de aproximativ 9-12 luni (1,7,9,15). Momentul optim al vaccinării antigripale este înainte de debutul activității gripale în comunitate (1,7,9).

Recomandările de vaccinare în România se adresează persoanelor cu risc crescut de a dezvolta forme severe de gripă și complicații determinate de aceasta. În conformitate cu metodologia de supraveghere a gripei, din categoria pacienților pediatriei aflați la risc fac parte (1,7):

- copiii cu vârsta cuprinsă între 6-59 luni;
- pacienții cu vârsta peste șase luni, în evidență cu boli cronice pulmonare, astm bronșic, fibroză chistică, boli cardiovasculare, hepatice, renale, neurologice, diabet zaharat, obezitate, imunodeficiențe congenitale sau dobândite, infecția HIV;
- copiii instituționalizați pentru ocrotire socială.

Contraindicații ale vaccinurilor gripale

Vaccinul gripal inactivat este contraindicat copiilor cu vârsta mai mică de șase luni, persoanelor alergice la una dintre componentele vaccinului (ovalbumină sau proteine de pui), celor cu hipersensibilitate la neomicină, gentamicină și persoanelor cu istoric de reacție adversă severă la o vaccinare antigripală, în antecedente (9,10,12,13).

Vaccinurile gripale cu virus viu atenuat sunt contraindicate persoanelor imunodeprimite, cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite, inclusiv infecția simptomatică HIV. De asemenea, se recomandă evitarea contactului cu acestea timp de șapte zile după vaccinarea antigripală cu vaccin viu atenuat a celor din anturajul lor (9,10,14). Alte contraindicații ale vaccinării cu vaccin gripal cu virus viu atenuat se adresează copiilor cu vârsta sub doi ani, copiilor cu vârsta cuprinsă între doi-patru ani diagnosticați cu astm bronșic sau wheezing în ultimele 12 luni, sau celor aflați în tratament cu aspirină (9,14).

Contraindicațiile temporare ale vaccinurilor gripale includ boala acută febrilă infecțioasă. Tusea și obstrucția nazală nu sunt o contraindicație a administrării vaccinului antigripal, fie el inactivat sau viu-atenuat.

SCHEMA DE VACCINARE CU VACCINURILE GRIPALE

Doza de administrare este de 0,5 ml la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 36 luni și mai mari (12,13). Copiilor cu vârsta cuprinsă între șase luni și nouă ani care nu au mai fost vaccinați anterior împotriva gripei, li se va administra o a doua doză după un interval de cel puțin patru săptămâni de la prima vaccinare antigripală (9,12,13).

Calea de administrare pentru vaccinurile gripale inactivate

Administrarea se face fie intramuscular la nivelul feței anterolaterale a coapsei (sau mușchiul deltoid dacă masa musculară permite) la copilul mic cu vârsta între 6 și 35 de luni sau mușchiul deltoid la copilul de vârstă mai mare, adolescent, fie subcutanat în cazul persoanelor cu trombocitopenie sau sindrom hemoragiar (12,13).

Calea de administrare pentru vaccinurile gripale cu virus viu atenuat

Administrare este intranasală sub formă de doză divizată în fiecare nară 0,2 ml (câte 0,1 ml în fiecare nară), pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani (14). A doua doză, după un interval de cel puțin patru săptămâni se va administra copiilor care nu au fost vaccinați anterior împotriva gripei sezoniere (14).

CHIMIOPROFILAXIA GRIPEI

Medicația antivirală se administrează în vederea chimioprofilaxiei sau tratamentului gripei, la indicația medicului, în special la pacienții care au factori de risc pentru spitalizare și complicații prin gripă, indiferent de statusul vaccinal al acestora (1,2,16).

Având în vedere riscul de dezvoltare al rezistenței virusurilor gripale la medicația antivirală, administrarea chimioprofilaxiei antivirale de rutină împotriva gripei la persoanele fără factori de risc pentru forme severe de boală, în colectivități sau în populația generală, nu este recomandată (2,16). Chimioprofilaxia se adresează pacienților care au contraindicații absolute pentru vaccinarea antigripală, ca singură măsură profilactică disponibilă alături de măsurile de igienă din cadrul măsurilor de profilaxie colectivă (2,16).

Schema de chimioprofilaxie a gripei la pacienții pediatrici (adaptat după 2,16,17)

Oseltamivir:

- La grupa de vârstă 0-12 luni, recomandare în caz de pandemie: 3 mg/kg/doză, administrată per os, o dată pe zi, timp de 10 zile. Fac excepție sugarii prematuri, cu vârsta gestațională mai mică de 36 de săptămâni, la care nu este indicată această administrare în această doză.
- După vârsta de un an, în funcție de greutate:
- sub 15 kg: 30 mg/kg/doză, administrată per os, o dată pe zi, timp de 10 zile;
- 15-23 kg: 45 mg/kg/doză, administrată per os, o dată pe zi, timp de 10 zile;
- 23-40 kg: 60 mg/kg/doză, administrată per os, o dată pe zi, timp de 10 zile;

- peste 40 kg: 75 mg/kg/doză, administrată per os, o dată pe zi, timp de 10 zile.

Zanamivir

- Indicație de administrare: peste vârsta de cinci ani, 10 mg=două inhalări de câte 5 mg, o dată pe zi, timp de 10 zile. ■

Bibliografie

1. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT), Metodologia de supraveghere a infecțiilor respiratorii acute (ARI), a infecțiilor respiratorii acute compatibile cu gripa (ILI) și a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) pentru sezonul 2021-2022, https://insp.gov.ro/download/CNSCBT/docman-files/Metodologii/gripa_infectii_acute_respiratorii_si_sari/Metodologia-de-supraveghere-gripa-infectii-respiratorii-acute-si-SARI_sezon-2022-2023_29.09.2022.pdf, Accesat 20 noiembrie 2022
2. Aramă V, Negru AR. Gripa sezonieră în Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI. Boli infecțioase - curs pentru studenți și medici rezidenți, Vol. 1, Ed. Universitară "Carol Davila", București, 2019, cap 13, pag. 118-33
3. Miron VD, Drăgănescu AC, Luminos ML, Streinu-Cercel A, Săndulescu O. (coord.). Epidemiologia și etiopatogenia gripei și a colonizării pneumococice la copil-aspecte clinice, paraclinice și microbiologice. Ed. Sigma București 2018
4. Kosik I, Yewdell JW. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase: Yin-Yang Proteins Coevolving to Thwart Immunity. *Viruses*. 2019 Apr 16;11(4):346
5. Thangavel RR, Bouvier NM. Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology. *J Immunol Methods* 2014;410:60-79
6. Hristea A, Streinu Cercel A, Bolile infecțioase asociate călătoriilor internaționale, Ed. Medicală, București, 2010
7. World Health Organization, Influenza (Seasonal), [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)), Accesat 20 noiembrie 2022
8. Mandell G, Mennet J, Dolin R. Mandell, Douglas and Benett's Principles and practice of Infectious Diseases, 7th edition, Elsevier, 2010
9. Monitorul oficial al României, partea I, Nr. 356 bis/7.IV.2021 3 Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 459/2021 privind aprobarea Ghidului „Recomandări de vaccinare a pacienților cu imunodeficiențe de diverse cauze”, (Azoicăi D, Rădulescu A, Pițigoi D, Popovici F)
10. Milcu BG, Domuncu DA, Crăciun DM, Pițigoi D. Actualizări privind măsurile de prevenire a gripei, *Revista de Medicină Școlară și Universitară*, Vol VI, Nr. 3, iulie 2019
11. World Health Organization, Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2022-2023 northern hemisphere influenza season, <https://www.who.int/news/item/25-02-2022-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>, Accesat 29 noiembrie 2022
12. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania (ANMMDM). Vaxigrip Tetra. Rezumatul caracteristicilor produsului. Ultima revizuire august 2021
13. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din Romania (ANMMDM). Influvac Tetra. Rezumatul caracteristicilor produsului. Ultima revizuire mai 2022
14. European Medicines Agency. Fluenz Tetra. Rezumatul caracteristicilor produsului. Ultima revizuire august 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_ro.pdf, Accesat 27 noiembrie 2022
15. Centers for Diseases Control and Prevention, Influenza (Flu), https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm, Accesat 28 noiembrie 2022
16. Centers for Diseases Control and Prevention, Influenza (Flu), <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>, Accesat 28 noiembrie 2022
17. European Medicines Agency. Tamiflu. Rezumatul caracteristicilor produsului. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_ro.pdf, accesat 2 decembrie 2022

Infecția cu Papiloma virus uman (HPV)

Prof. dr. Doina Azoică¹, asist. univ. dr. Alice-Nicoleta Azoică^{1,2}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

2. Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași

Virusul papiloma uman (HPV) infectează epiteliul scuamos stratificat cu diverse localizări la nivelul corpului uman, generând riscul producerii unor tumori care pot fi benigne (condiloame, veruci, papiloame) sau maligne (carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom cervical uterin).

Poate provoca două grupe principale de boli: veruci cutanate (mână, picior, alte zone) sau veruci ale tegumentelor sau mucoaselor genitale. Papilomatoza laringiană și cancerele de col uterin, vagin, vulvă, anus, penis, orofaringe și respectiv leziunile precursore ale acestora, numite neoplazii intraepiteliiale (displazie) (1).

Se consideră că vaccinarea este cea mai sigură și eficientă modalitate de prevenire a cancerelor produse de HPV. În anul 2020, Adunarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a adoptat strategia globală pentru eliminarea cancerului de col uterin prin realizarea obiectivelor până în 2030. În această strategie, prima dintre cele trei direcții necesare atingerii acestui deziderat este introducerea vaccinării HPV în toate țările și atingerea unei acoperiri vaccinale >90% (2).

ETIOLOGIE

HPV face parte din familia *Papillomaviridae* care cuprinde virusuri ADN, dublu catenar. Particulele de virioni conțin cel puțin două proteine capsidice. Proteinele funcționează prin proteinele structurale ale virionului (L1 și L2) ca regulatori ai transcripției și replicării genomului viral (E1 și E2) și ca determinanți care perturbă fiziologia normală a celulei gazdă prin stimularea ciclurilor de viață replicative ale virusului (E4, E5, E6, E7 și E8). Proteina principală a capsidei L1 se auto-asamblează în particule asemănătoare virusului (VLP). La rândul lor VLP-urile sunt înalt imunogene și sunt utilizate pentru obținerea vaccinurilor HPV actuale.

Au fost identificate peste 210 genotipuri de HPV, dar numai un număr redus dintre acestea pot determina o povară pentru sănătate. Cele mai multe tipuri de HPV infectează epiteliul cutanat și pot provoca veruci comune la nivelul pielii, iar 40 de tipuri infectează epiteliul mucoasei (3).

Tipurile HPV cu risc scăzut sau neoncogene (ex: tipurile 6 sau 11) generează anomalii benigne ale celulelor colului uterin, veruci anogenitale (90%) și papiloame ale tractului respirator (1).

Tipurile HPV cu risc ridicat sau oncogene (ex: tipurile 16, 18 și altele) au un rol cauzal în dezvoltarea cancerului de col uterin și a altor forme de cancer anogenitale. Tipurile de HPV cu risc ridicat sunt detectate în 99% dintre stadiile precanceroase ale neoplaziilor de col uterin. Tipul 16 este cauza a aproximativ 50% dintre cancerele de col uterin la nivel mondial, iar tipurile 16 și 18 reprezintă împreună cauza a aproximativ 66% dintre cancerele de col uterin. Alte cinci tipuri cu risc ridicat (31, 33, 45, 52 și 58), sunt responsabile pentru 15% dintre cancerele de col uterin și 11% din toate cancerele asociate cu HPV.

Alte forme de cancer, mai puțin frecvente, care pot fi generate de tipurile înalt oncogene sunt cu localizări anogenitale diferite (vulvă, vagin, penis, anus) sau orofaringiene (1,4).

Infecția cu HPV este responsabilă pentru:

- 99% dintre cazurile de cancer de col uterin;
- 88% dintre cazurile de cancer anal;
- 70% dintre cazurile de cancer vaginal;
- 43% dintre cazurile de cancer vulvar;
- 50% dintre cazurile de cancer penian;
- 72% dintre cazurile de cancer orofaringian (cancere ale gurii, corzilor vocale, baza limbii și a amigdalelor).

MECANISME ETIOPATOGENICE

Dacă infecția este produsă de tulpini al căror risc de malignitate este redus (ex: 6 sau 11), pacientul poate să dezvoltate veruci genitale. În cazul tulpinilor cu risc înalt (ex: 16 și 18), incidența infecției HPV este crescută, dar majoritatea acestora au o vindecare spontană, în decurs de unul sau doi ani. În situația în care infecția persistă, riscul pentru dezvoltare a cancerului de col uterin este ridicat. Deoarece intervalul dintre infecție și dezvoltarea leziunilor canceroase este crescut, se consideră că prezența virusului este necesară, dar nu suficientă în lanțul patogenetic. Factorii asociativi care favorizează persistența infecției și evoluția spre malignitate pot fi genetici sau de mediu (fumatul, utilizarea contraceptivelor orale, sarcini numeroase și debutul precoce al vieții sexuale etc.) (5).

Infecția productivă are loc numai la nivelul unui epiteliu bazal scuamos, expresia genelor virale fiind strâns legată de starea de diferențiere keratocitelor, fără a fi însoțită de sindrom inflamator și în absența fazei viremice de diseminare.

Leziunile scuamoase intraepiteliiale (SIL) ale colului uterin pot fi diferențiate în leziuni de grad scăzut (LSIL), care cel mai frecvent pot să prezinte regresie. Spre deosebire de acestea, leziunile de grad înalt (HSIL) se constituie ca precursori ai modificărilor specifice cancerului și care, în lipsa tratamentului, în ani de zile se pot manifesta prin instalarea leziunilor canceroase.

Patogenia altor tipuri de cancer legate de infecția HPV poate urma un curs similar, deși se cunosc mai puține leziuni precursore ale acestora: HSIL anal a fost identificat ca precursor al cancerului cu această localizare, HSIL vulvar – precursor al cancerului la acest nivel, iar HSIL vaginal – precursor al cancerului vaginal.

Răspunsul imun la infecția cu HPV este de nivel scăzut și lent instalat, fiind înregistrat doar la un procent dintre femeile care au prezentat infecție naturală; infecția cu un anumit tip de HPV nu previne infecția cu un alt tip ceea ce certifică faptul că nu există imunitate încrucișată (6).

Se estimează că între 5 și 30% dintre persoanele infectate la nivelul epiteliului mucoasei, prezintă simultan infecția cu mai multe tulpini de HPV.

EPIDEMIOLOGIE ȘI TRANSMITERE

În situația infecțiilor genitale cu HPV, transmiterea virusului se realizează în special prin contact sexual și de aceea ele se pot instala mai frecvent după începerea vieții sexuale.

Contactul sexual este cea mai frecventă formă de transmitere a HPV (prin actul sexual, genital-genital, manual-genital, oral-genital). Infecția cu HPV la persoane virgine este rară, dar poate să apară și după contactul sexual nepenetrant. Utilizarea adecvată a prezervativului poate contribui la scăderea riscului, dar nu protejează complet împotriva infecției.

Transmiterea prin căile non-sexuale se poate produce prin contact de la mamă la nou născut în timpul nașterii naturale, ceea ce poate determina apariția papilomatozei respiratorii recurente (7); mai rar contaminarea se poate produce prin obiecte (de ex., lenjerie intimă, mănuși chirurgicale, pense de biopsie etc), dar această ipoteză nu a fost demonstrată cu certitudine (8).

Majoritatea persoanelor infectate nu cunosc statusul lor infecțios și pot să răspândească virusul fără să știe. Infecția cu HPV are o frecvență crescută la nivel mondial, în special în rândul femeilor, constituind o cauză principală în producerea cancerului de col uterin. În SUA au fost înregistrate 43 de milioane de infecții cu HPV în 2018, multe dintre persoanele infectate fiind adolescenți cu vârsta de până la 20 de ani. Rapoartele privind prevalența femeilor cu citologie cervicală normală, dar infectate cu HPV a fost, la nivel mondial, cu o medie de 9,9% în 2019, iar cea mai mare prevalență a fost înregistrată în Oceania (30,9%), Africa (21,1%), Europa (14,2%), America (11,5%) și Asia (9,4%) (9). Ratele de infectare cu HPV sunt semnificativ mai mari în regiunile în curs de dezvoltare (42,2%), față de regiunile dezvoltate (22,6%) (10).

Bărbații prezintă o prevalență globală a infecției genitale cu HPV aproximativ similară cu cea a femeilor (3,5-45% față de 2-44%), justificat și de transmiterea anogenitală frecventă pe cale sexuală a virusului (11).

Prevalența verucilor cutanate nu depășește 33% la subiecții sănătoși și are tendința de a crește mai mult la bărbați decât la femei (12). În rândul persoanelor imunodeprimite (pacienți cu transplant de organe și pacienți seropozitivi HIV) răspândirea infecției HPV este crescută, aceștia prezentând o prevalență și o incidență a verucilor cutanate semnificativ crescute, fapt ce determină riscul dezvoltării cancerelor de piele, de alt tip decât melanomul (13).

Verucile anogenitale sunt cele mai frecvente manifestări clinice cunoscute ale infecțiilor cu HPV la nivel mondial, însă morbiditatea asociată acestora pare scăzută în general, deoarece infecțiile sunt tranzitorii (14). Sunt considerate un factor de risc precursor pentru apariția cancerelor anale și orale, prin faptul că acestea sunt identificate anterior cancerelor anale (80-85%) și cancerelor orofaringiene (50%) (15).

Se estimează că 85% dintre cancerele invazive de col uterin sunt asociate cu HPV, iar mai mult de 98% dintre decesele produse de această cauză sunt atribuite tulpinilor de HPV cu risc înalt. În anul 2018, Africa a înregistrat cea mai mare rată de incidență (31,5/100.000 femei/an) și Asia (10,2/100.000 femei/an) (9). Cele mai crescute rate de deces asociate cancerului de col uterin se semnalează în aceste două continente, în special în țările cu venituri mici și medii, iar până în anul 2030 această rată se estimează că va fi în creștere, în absența implementării strategiilor de vaccinare (16).

HPV (tulpinile 6, 11, 16, 18, 33) este implicat cauzal în cancerul de col uterin, dar și în alte tipuri de cancer, cum ar fi cancerul anogenital, inclusiv anal (88%), vulvar (43%), vaginal (70%), penian (50%) și cancerul orofaringian (37%).

Deși frecvența lor este redusă, sunt importante din cauza poverii acestor boli, care în prezent pot fi prevenite prin vaccinarea HPV (17,18).

TABLOU CLINIC

Majoritatea infecțiilor cu HPV sunt asimptomatice și pot să prezinte o remisiune spontană. În cazul în care infecția HPV devine persistentă, poate prezenta manifestări clinice specifice verucilor anogenitale, papilomatozei respiratorii recurente, a formelor precursore de cancer (leziuni HSIL) sau simptome caracteristice pentru cancerul cu diverse localizări (cancer de col uterin, anal, vaginal, vulvar, penian sau orofaringian).

EVOLUȚIE

Perioada de incubație a infecției cu HPV poate varia de la 3-4 săptămâni până la luni sau ani, fiind probabil în relație cu doza contaminată de virus. După această perioadă se instalează faza de replicare activă, când ADN-ul viral poate fi detectat. Faza de replicare activă persistă, pe o perioadă variabilă de timp (aproximativ 2-5 ani), iar majoritatea persoanelor infectate dezvoltă un răspuns imun care, dacă este eficient, determină debarasarea de virus și negativarea în mod spontan. Un procent de 10-20% dintre persoanele infectate pot rămâne însă ADN- pozitive, iar infecția virală activă persistă și generează riscul de instalare a leziunilor precanceroase cu grad redus de displazie (LSIL). În cursul evolutiv, persistența acestor leziuni mai mult de 4-5 ani generează riscul instalării leziunilor cu un grad înalt de displazie (HSIL), specifice instalării la 5-9 ani a formelor de cancer invaziv (19).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul în cazul verucilor cutanate sau genitale este în special clinic. Biopsia este indicată atunci când există o suspiciune de malignitate sau de leziuni precanceroase care trebuie depistate precoce. Pentru screeningul cancerului de col uterin, citologia prin efectuarea testului Babeș-Papanicolou este etapa primară de diagnostic, iar dacă este necesar, informațiile sunt completate prin testarea ADN-ului viral (1).

TRATAMENT

Există modalități specifice de terapie a variatelor leziuni provocate în urma infecției cu HPV, dar acestea nu sunt complet satisfăcătoare. Din cauza numeroaselor dezavantaje în ceea ce privește managementul terapeutic al infecțiilor determinate de HPV, se consideră că vaccinarea ar fi o soluție pentru reducerea poverii bolilor generate de aceste infecții. Vaccinurile actuale împotriva HPV sunt cu eficiență crescută în prevenirea infecțiilor și a bolilor neoplazice, dar nu înlătură infecțiile deja produse. Se consideră că vaccinurile terapeutice care pot declanșa răspunsuri imune mediate celular ar fi utile în tratamentul infecțiilor și afecțiunilor maligne deja instalate. Există trialuri clinice în desfășurare pentru cercetarea unor astfel de produse dar, până în prezent, niciun vaccin terapeutic nu a fost autorizat (20,21).

PREVENȚIE GENERALĂ. SCREENING. VACCINARE.

Măsurile generale de prevenție a verucilor cutanate se realizează prin evitarea contactului cu leziunile contagioase. Utilizarea prezervativului de către bărbați nu se consideră

o măsură eficientă de protecție, fiind posibilă transmiterea în ambele direcții ale virusului de la persoana infectată cu HPV (22). Unele studii au demonstrat însă că utilizarea prezervativelor timp de mai multe luni, la cuplurile cu tipuri de HPV concordante, a contribuit la regresia leziunilor canceroase intraepiteliale și a favorizat eliminarea virusului la partenerile sexuale, fiind înregistrată inclusiv regresia leziunilor penisului asociate infecției cu HPV la pacientul infectat (23).

Screeningul citologic regulat care implică testul Papanicolau (convențional sau citologie în mediu lichid) poate identifica leziunile precanceroase la nivelul colului uterin și astfel, anomaliile citologice pot fi monitorizate sau tratate înainte ca ele să progreseze către cancer. Riscul de dezvoltare a cancerului de col uterin este de aproximativ 5 ori mai mare la femeile care nu beneficiază de un screening sistematic, dar strategia de intervenție numai prin screening nu ajută la depistarea tuturor leziunilor precanceroase sau a cancerului. Un program de screening bine implementat poate reduce incidența cancerului de col uterin cu aproximativ 80%, ceea ce înseamnă, totuși, că 20% dintre tipurile de cancer, în special adenocarcinoamele care sunt mai profunde, nu pot fi decelate în faza inițială. Cu toate acestea, există dovezi puternice că screeningul sistematic prin efectuarea testului Papanicolau reduce mortalitatea cauzată de cancerul de col uterin. Recomandările din ghidurile actuale stabilesc ca strategie ideală aplicarea programelor de screening sistematic integrate cu cele de vaccinare (24-26).

Vaccinul împotriva infecției HPV este cea mai eficientă și mai sigură intervenție pentru prevenirea verucilor genitale și a cancerelor intraepiteliale de col uterin, vagin, vulvare sau anale atât la femei, cât și la bărbați. Vaccinarea a fost introdusă în SUA în anul 2005 și ulterior a fost extinsă și în alte țări din diverse continente, acesta fiind un moment important în prevenirea infecțiilor HPV și a cancerului, prin vaccinare. Primele vaccinuri autorizate (Cervarix – GlaxoSmithKline, London, UK și Gardasil – Merck, West Point, PA) au fost ulterior completate în 2016 cu un nou preparat cu 9 valențe (Gardasil 9). Diferențele dintre aceste vaccinuri constau în: numărul de tulpini conținute (Cervarix – HPV-16, 18; Gardasil – HPV-6, 11, 16, 18); vectorul transportor pentru particulă-like care codifică proteina majoră HPV-LP1 (Cervarix – linie celulară de insecte infectate cu L1 baculovirus recombinant; Gardasil – Saccharomyces cerevisiae); adjuvantul utilizat (Cervarix – hidroxid de aluminiu și MPL monofosforil lipid A, iar Gardasil – hidroxid de aluminiu) și schema recomandată de administrare a dozelor (Cervarix: 0, 1, 6; Gardasil: 0, 2, 6).

În prezent, cel mai utilizat preparat vaccinal este cel cu 9 valențe, care realizează o protecție înaltă față de infecția cu tulpinile de HPV – 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Acest vaccin conține tulpinile de virus existente în vaccinurile anterioare, respectiv în vaccinul bivalent sau tetravalent, cu o completare prin tulpini identificate frecvent circulante și cu risc oncogen potențial.

IMUNOGENICITATE

Au fost efectuate numeroase trialuri clinice de fază III pentru evaluarea eficacității, astfel încât rezultatele acestora au permis autorizarea vaccinurilor Cervarix, Gardasil și Gardasil 9 la nivel mondial.

Studiul PATRICIA a inclus femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani și a înregistrat rezultate ce relevă o eficacitate a vaccinului Cervarix de 94,9% (IC 87,7-98,4) pentru prevenirea leziunilor CIN2+; FUTURE I/II care a inclus femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 26 de ani, relevă o eficacitate de 100% (IC 94,7-100) a vaccinului Gardasil pentru leziunile de tip CIN2+ și 100% (IC 82,6-100) pentru VIN2+/VaIN2+ (VIN2+ – neoplazie intraepitelială vulvară de grad înalt și VaIN2+ – neoplazie intraepitelială vulvară) și 99,0% (IC 96,2-99,9) pentru verucile genitale. CVT (Costa Rica Vaccine Trial) a inclus femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani pentru evaluarea eficienței vaccinului Cervarix subliniind că la 90,9% (IC 82,0-95,9) dintre persoanele vaccinate persistența infecției la 6 luni s-a remis, iar la 83,6% (IC 66,7-92,8) s-a obținut prevenirea infecției anale externe. Merck 020 a inclus bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 de ani, iar eficiența vaccinului Gardasil a fost de 89,4% (IC 65,6-97,9) pentru prevenirea verucilor genitale; 85,6% (IC 73,4-92,9) în reducerea persistenței infecției la 6 luni cât și eficacitate de 74,9% (8,8-95,4) pentru prevenirea infecției și a cancerului anal cu leziuni de grad înalt (leziuni AIN2+).

Studiul V503-001 a fost realizat pentru evaluarea vaccinului Gardasil 9 administrat la femeile în vârstă de 16-26 de ani, obținându-se o eficacitate de 96,7% (IC 90,9-99,8) în prevenirea leziunilor CIN/VIN/VaIN2+ HPV-31/33/45/52/58. (3,27)

Studiile de tip immuno bridging au fost efectuate pentru extinderea autorizării, fiind astfel evaluată eficacitatea vaccinurilor la diverse grupe de vârstă. Nivelul anticorpilor a fost semnificativ crescut după administrarea ambelor vaccinuri, Cervarix și Gardasil, mai ales atunci când acestea au fost administrate la vârste cât mai tinere (28).

Urmărirea titrului anticorpilor neutralizanți după mai mult de zece ani de la administrarea vaccinului HPV a demonstrat că acesta a rămas stabil, și la nivel mult mai înalt decât nivelul obținut după infecția naturală, fiind astfel create premisele susținerii că protecția vaccinului este de lungă durată și nu ar fi necesară administrarea de doze booster (cel puțin până în prezent) (29).

EFICACITATE ÎN PRACTICĂ

Beneficiile vaccinării HPV s-au dovedit a fi substanțiale după mai mult de un deceniu de la introducerea campaniilor de vaccinare cu vaccinul tetravalent, astfel că în SUA prevalența tipurilor HPV 6, 11, 16 și 18 a scăzut cu 86% în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 14 și 19 ani și cu 71% în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 20 și 24 de ani. S-a constatat totodată reducerea prevalenței verucilor anogenitale la femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 24 de ani, dar și la bărbații tineri, fapt datorat în mod evident vaccinării HPV. Impactul a fost apreciat și prin scăderea semnificativă a frecvenței leziunilor de tip CIN2+, identificate prin screening, la femeile din grupa de vârstă 18-24 de ani.

Australia a fost prima țară care a implementat un program de vaccinare complet finanțat cu un vaccin tetravalent în 2007, incluzând din anul 2013 și băieții. Au fost stabilite totodată programe de recuperare pentru alte grupe de vârstă. După 2018 vaccinarea a fost efectuată cu preparatul Gardasil 9, iar acoperirea vaccinală a crescut în populația feminină

de la 71,9% în 2012 la 80,2% în 2017, iar la persoanele de sex masculin de la 62,4% în 2014 la 75,9% în 2017. Acest fapt a avut drept consecință o reducere substanțială a poverii bolilor determinate de HPV, prin obținerea efectului de imunitate colectivă (herd immunity). Datorită ratelor de vaccinare înalte, Australia este prima țară din lume care a prognozat eliminarea cancerului de col uterin cauzat de infecția HPV în următorii 20 de ani (30).

Meta-analiza a 20 de studii care au urmărit efectele vaccinerii, a arătat o scădere cu peste 90% a riscului relativ pentru producerea verucilor genitale la femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 19 ani, în țările cu acoperire vaccinală mai mare de 50% și de numai 30% în cele cu o acoperire mai mică de 50%. Acoperirea înaltă vaccinală a fost asociată imunității colective cu impact la femeile cu vârste mai înaintate, dar și la bărbați, pentru toate categoriile de vârstă (31).

Constatarea efectului benefic al vaccinării HPV asupra incidenței și prevalenței leziunilor cancerose intraepiteliale oferă o garanție suplimentară că, în câțiva ani, vaccinarea va contribui semnificativ la eliminarea cancerului asociat HPV, fapt bazat pe dovezile deja înregistrate inclusiv în diverse țări din Europa, cum ar fi Finlanda și Suedia. Astfel, în Suedia, riscul de cancer de col uterin invaziv este cu 63% mai mic în urma introducerii vaccinării HPV la fetele și femeile din grupa de vârstă cuprinsă între 10 și 30 de ani. În cazul fetelor vaccinate înainte de vârsta de 17 ani riscul de cancer de col uterin invaziv a fost redus cu 88%, iar pentru femeile vaccinate între 17 și 30 de ani reducerea a fost cu 53%, comparativ cu femeile nevaccinate (32,33,34).

SCHEMA DE VACCINARE

Vaccinarea împotriva HPV cu vaccinul bivalent (Cervarix) și cu vaccinul tetravalent (Gardasil) a fost introdusă în România în anul 2008 pentru protecția fetițelor de 9-12 ani. Campaniile din 2008 și cele din anii ulterioari nu și-au atins scopul. Însă în anul 2020 a fost implementată, în cadrul Programului Național de Vaccinare, o nouă strategie care presupune administrarea gratuită a vaccinului conjugat nonavalent (Gardasil 9), la fetele cu vârsta cuprinsă între 11 și 14 ani. În anul 2021, prin Programul Național de Vaccinare, a fost extinsă grupa de vârstă pentru vaccinarea HPV, astfel încât să fie incluse și fetele cu vârsta între 14 și 18 ani.

Schema de vaccinare cu Gardasil 9 se aplică astfel (Tabelul 1):

- pentru persoanele care la momentul primei injectări au 14 ani sau mai puțin, se va administra schema cu două doze (0, 6-12 luni). A doua doză trebuie administrată într-un interval de 5 până la 13 luni după prima doză. Dacă a doua doză de vaccin este administrată mai devreme de 5 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză; toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.
- pentru persoanele care la momentul primei injectări au cel puțin 15 ani, vaccinarea se va efectua conform unei scheme cu trei doze (0, 2, 6 luni). A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an (35).

Tabel 1. Programul de vaccinare Gardasil 9

| Seria cu 2 doze |
|---|
| ■ Pentru persoanele imunocompetente care primesc prima doză la 14 ani inclusiv - schema 0, 6-12 luni (interval minimum de 5 luni) |
| Seria cu 3 doze |
| ■ Pentru persoanele cu imunodeficiențe primare sau secundare care primesc prima doză la vârsta de 14 ani inclusiv - schema 0, 1-2, 6 luni |
| ■ Pentru persoanele imunocompetente care primesc prima doză la 15 ani și peste - schema 0, 1-2, 6 luni |
| ✓ Schema nu trebuie reluată dacă seria de vaccinuri este întreruptă |
| ✓ Testarea (orice metodă de testare HPV, screeningul cancerului de col uterin sau testul Papanicolau, testul de sarcină), anterior vaccinării, nu este necesară |
| ✓ Vaccinarea nu va avea efect terapeutic și nu va modifica situația infecției HPV existente, verucilor anogenitale sau a altor leziuni determinate de HPV |

Vaccinarea este recomandată înainte de începerea vieții sexuale, deoarece are un efect preventiv optimal, comparativ cu situația persoanelor active sexual care au fost posibil infectate, cu unul sau mai multe tipuri de HPV. În cazul persoanelor anterior infectate, vaccinul nu are efect terapeutic, dar poate preveni infecția cu tulpinile care nu au fost dobândite anterior.

Vaccinarea de recuperare este recomandată până la vârsta de 26 de ani sau de la 27 până la 45 de ani, pentru persoanele nevaccinate anterior, în funcție de riscul clinic și epidemiologic estimat. Nu s-a stabilit până în prezent necesitatea unei doze de rapel.

CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții conținuți în vaccin; antecedente de hipersensibilitate imediată la drojdie (vaccinul este produs prin utilizarea de *Saccharomyces cerevisiae*).

Hipersensibilitate consemnată la persoanele la care s-a administrat o doză anterioară de Gardasil 9.

Boală acută formă medie sau severă (cu sau fără stare febrilă).

În timpul gravidității nu se recomandă vaccinarea; în cazul apariției unei sarcini pe parcursul administrării schemei, dozele rămase vor fi efectuate după naștere, chiar și în timpul perioadei de alăptare (36).

SIGURANȚĂ. REACȚII ADVERSE.

Studiile de siguranță efectuate anterior autorizării (trialurile de fază III) și cele postmarketing (trialurile de fază IV) au demonstrat că primele două vaccinuri utilizate (Cervarix și Gardasil) au prezentat imunogenicitate și toleranță ridicate.

Sunt raportate efecte adverse de scurtă durată, posibil asociate vaccinului: durere locală, indurație, edem la locul administrării vaccinului sau febră, dar nu cu valori înalte, și cefalee.

În urma monitorizării post licență efectuată în SUA pentru vaccinul Gardasil 9, pe baza Sistemului de raportare a evenimentelor adverse ale vaccinurilor (Vaccine Adverse Event Reporting System VAERS), nu au fost raportate reacții adverse neașteptate sau care nu ar fi fost înregistrate în studiile efectuate anterior autorizării; constatări similare au fost obținute în urma accesării datelor din baza Vaccine Safety Datalink (VSD) care a investigat siguranța vaccinului

Gardasil 9 după administrarea a 839.000 de doze în perioada 2015-2017 (36).

Pentru evitarea posibilelor sincope, în cazul persoanelor care au mai prezentat astfel de reacții la efectuarea unor injecții, se recomandă administrarea vaccinului în clinostatism, iar observarea post vaccinare trebuie să fie realizată timp de 15 minute, ca în cazul administrării oricărui preparat vaccinal. ■

Bibliografie

1. Bonnez W. Papillomaviruses. In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 9-th Edition, Elsevier; 2020: 1916-1930
2. World Health Organization. Implementing the Immunization Agenda 2030: A Framework for Action through, Coordinated, Planning, Monitoring & Evaluation, Ownership & Accountability, and Communications & Advocacy, IA2030, 14 July 2022
3. Schiller JT, Lowy DR. Chapter 3. Papillomaviruses In. Howley PM, Knipe DM. Fields Virology: DNA Viruses. Seventh Edition. Wolters Kluwer, 2022, 68-97
4. Tadlaoui KA, Hassou N, Bennani B, Ennaji MM. Emergence of Oncogenic High-Risk Human Papillomavirus Types and Cervical Cancer In. Emerging and Reemerging Viral Pathogens. Volume 1: Fundamental and Basic Virology Aspects of Human, Animal and Plant Pathogens, Academic Press, 2020, 539-570
5. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(4):519-536
6. Stanley, M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infectious Agents and Cancer.* 2010; 5:19; <http://www.infectagentscancer.com/content/5/1/19>
7. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012; 45, 671-694.viii-ix
8. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol.* 1989;74(6):950-4
9. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019
10. Alizon S, Murall CL, Bravo IG. Why human papillomavirus acute infections matter. *Viruses.* 2017; 9:293. doi: 10.3390/v9100293
11. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, and Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 24:S52-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.031
12. Liu J, Li H, Yang F, Ren Y, Xia T, Zhao Z, et al. Epidemiology and clinical profile of cutaneous warts in Chinese college students: a cross-sectional and follow-up study. *Sci Rep.* 2018; 8:15450. doi: 10.1038/s41598-018-33511-x
13. Nindl I, Köhler A, Gottschling M, Forschner T, Lehmann M, Meijer CJLM, et al. Extension of the typing in a general-primer-PCR reverse-line-blotting system to detect all 25 cutaneous beta human papillomaviruses. *J Virol Methods.* 2007; 146:1-4. doi: 10.1016/j.jviromet.2007.05.022
14. Mann LM, Llata E, Flagg EW, Hong J, Asbel L, Carlos-Henderson J, et al. Trends in the prevalence of anogenital warts among patients at sexually transmitted disease clinics—sexually transmitted disease surveillance network, United States, 2010–2016. *J Infect Dis.* 2019; 219:1389–97. doi: 10.1093/infdis/jiy684
15. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014; 15:1319–31. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1
16. WHO UNICEF United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division Bank W. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division Geneva: WHO; UNICEF; United Nations; Department of Economic and Social Affairs, Population Division; Bank W (2015)
17. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012; 30:F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055
18. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccines Immunother.* 2016; 12:1352–6. doi: 10.1080/21645515.2016.1147634
19. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses.* 2017; 9(10): 267. doi: 10.3390/v9100267
20. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res.* 2018; 5:46-58. doi: 10.1016/j.pvr.2017.12.006
21. Schiller JT, Markowitz LE, Hildesheim A, Lowy R. Human Papillomavirus Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, et al., eds. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: 430-455
22. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006;354: 2645-2654
23. Lam JUH, Rebolj M, Dugue P-A. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen.* 2014, 21(1) 38–50
24. Vargas-Hernández VM. Screening and Prevention of Cervical Cancer in the World. *J Gynecol Res Obstet.* 2017; 3(3): 086-092
25. Fontham E, Wolf A, Church T, et al. Cervical cancer screening for individuals at risk: 2020 guidelines update from the American Cancer Society. *Cancer J Clin.* 2020; 1–26
26. Vargas-Hernandez VM. Towards a Better Screening for Cervical Cancer. *Online J. Gyne Obste Maternity Care.* 2020; 3(1): 180017
27. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17: 1085-1901
28. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of the prophylactic quadrivalent human papillomavirus (type 6,11,16 and 18) L1-virus like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006; 118: 2135-2145
29. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, et al. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12-years of follow-up in the Finnish maternity cohort. *J. Infect Dis.* 2019;219:582-589
30. National Center for Immunization Research and Surveillance. (NCIRS) Impact evaluation of Australian national human papillomavirus vaccination program. Final report Feb. 2021
31. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2015;15: 565-580
32. Syrjänen KJ. Prophylactic HPV vaccines: the Finnish perspective. *Expert Review of Vaccines.* 2010; 9(1): 45-57
33. Robles C, Bruni L, Acera A., et al. Determinants of Human Papillomavirus Vaccine Uptake by Adult Women Attending Cervical Cancer Screening in 9 European Countries. *Am J Prev Med.* 2021; 60(4):478–487
34. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
35. Gardasil 9. Rezumatul caracteristicilor produsului https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_ro.pdf
36. Meites E, Gee J, Unger E and Markowitz L. Human Papillomavirus In: Centers for Disease Control and Prevention. (CDC). Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 14th Edition 2021. <https://www.cdc.gov/pinkbook>

Encefalita transmisă de căpușe

Conf. dr. Anca-Cristina Drăgănescu

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

Encefalita transmisă de căpușe (TBE – tick borne encephalitis) este o boală infecțioasă acută de etiologie virală, ce implică afectarea sistemului nervos central. Agentul etiologic este reprezentat de virusul encefalitei de căpușă (1,2).

ETIOLOGIE

Virusul encefalitei de căpușă (TBEV – tick borne encephalitis virus) este un arbovirus, care face parte din genul *Flavivirus*, familia *Flaviviridae* (3,4). Sunt descrise trei subtipuri virale, în funcție de zona geografică endemică: subtipul European (TBEV-EU), subtipul Orientului Îndepărtat (TBEV-FE) și subtipul Siberian (TBEV-SIB). Recent au fost descrise alte două subtipuri identificate în regiunea Irkutsk, Rusia, denumite: Baikalian (TBEV-BKL) și subtipul virusului TBE Himalaya (Himalaya și „178-79” grup, TBEV-EL) (5).

Căpușele, în special cele din specia *Ixodes*, acționează atât ca vector, cât și ca rezervor pentru TBEV.

PATOGENIE

TBEV este un virus neurotrop care poate cauza de la forme asimptomatice de boală, până la forme severe de tipul encefalitei, meningoencefalitei și/sau radiculitei (3). Patogenia bolii, evoluția bifazică cu dezvoltarea formelor severe sau chiar decesul după etapa inițială cu simptomatologie nespecifică, asemănătoare gripei, nu au fost încă elucidate (6). După mușcătura căpușei infectate, replicarea virală se produce local, la nivelul celulelor din derm, apoi în ganglionii limfatici regionali, fiind urmată de viremie. În această fază a bolii sunt infectate splina, ficatul și măduva osoasă. În același timp, virusul invadează sistemul nervos central, având drept rezultat liza și disfuncția celulară în diferite zone ale creierului (6).

Mai multe teorii încearcă să explice mecanismul de invadare al sistemului nervos central: infectarea celulelor endoteliale ale vaselor sangvine înainte de a trece de bariera hematoencefalică sau transportul prin difuziune pasivă la acest nivel, ori invadarea tractului olfactiv în timpul viremiei. Leziunile neuronale sunt rezultatul unui conflict imun care implică în special celulele T, CD4 și CD8, și mai puțin limfocitele B și celulele NK (6).

EPIDEMIOLOGIE

Modalitatea de transmitere a acestei afecțiuni se face în principal prin mușcătura unei căpușe infectate, din anumite zone endemice sau, mai rar, transmitere pe cale digestivă prin consumul unor alimente (de exemplu: brânză sau lapte de vacă, oi, capre, nepasteurizat, provenite de la animale infectate). Specia de căpușe *Ixodes ricinus*, este cea mai larg răspândită în Europa; TBEV subtipul European, este transmis în special de această specie de căpușe, în timp ce căpușele *Ixodes Persulcatus* transmit TBEV subtipul Siberian sau din Orientul Îndepărtat (5). Zonele endemice raportate sunt țările din estul, centrul, nordul și tot mai mult vestul Europei, precum și în nordul Chinei, Mongolia și Federația Rusă (3).

În România, aceeași specie de căpușe (*Ixodes ricinus*) este prezentă în toate regiunile țării, fiind responsabilă de transmiterea virusului encefalitei de căpușă (7).

Riscul pentru infecția virală transmisă de căpușe este corelat cu numărul total de căpușe dintr-o anumită zonă endemică și de proporția de căpușe purtătoare de TBEV, precum și de comportamentele umane (8).

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, anual sunt raportate un număr de aproximativ 10.000-12.000 de cazuri de TBE, cu mențiunea că aceste cifre ar putea să fie mai scăzute comparativ cu numărul total real de cazuri clinice, din cauza subdiagnosticării și subraportării (3). Un număr de aproximativ 3.000 de cazuri de TBE la om sunt raportate anual în Uniunea Europeană, reprezentând cam o treime din totalitatea cazurilor de encefalită transmisă de căpușe, confirmate clinic și de laborator. Celelalte două treimi din infecțiile cu virusul encefalitei de căpușă rămân însă asimptomatice sau prezintă forme clinice ușoare și pot trece neraportate (9,10). Per total, prevalența căpușelor infectate cu TBEV în zonele endemice din Europa variază de la 0,5% până la 5% (3).

Metodologia de supraveghere a infecției cu TBEV în România a fost implementată în anul 2008 în județele din zona de nord-vest a țării: Alba, Bihor, Bistrița-Năsăud, Cluj, Covasna, Harghita, Mureș, Maramureș, Satu Mare, Sălaj, Sibiu. Principalele obiective care urmăresc în primul rând alinierea activității specifice de supraveghere la cerințele UE sunt reprezentate de supravegherea și documentarea privind răspândirea infecției la nivel local, precum și educarea populației privind posibilitățile de diminuare/evitare a riscului pentru această afecțiune (7).

TABLOU CLINIC

După o perioadă de incubație a virusului de 7-14 zile apar manifestările clinice ale bolii, care au în general o evoluție bifazică. În prima fază, cu durată de aproximativ două săptămâni sunt prezente manifestări generale de tipul febră, cefalee, fatigabilitate, astenie fizică, mialgii. În faza a doua se conturează tabloul clinic al manifestărilor neurologice de tipul meningitei, meningoencefalitei/encefalomielitei cu cefalee intensă, vărsături, sindrom de hipertensiune intracraniană, tulburări de conștiință și riscul înalt de sechele pe termen lung, în până la 46% dintre cazuri, după unele raportări (4,6).

Aproximativ 30% dintre persoanele infectate sunt asimptomatice, iar 30-50% dintre toți pacienții simptomatici experimentează numai prima fază a bolii. Aproximativ 30% dintre pacienții cu TBE care au experimentat prima etapă, vor dezvolta a doua etapă a bolii, etapa neurologică (4,7). Subtipul din Orientul Îndepărtat (TBEV-FE) și cel Siberian (TBEV-SIB) pot avea o evoluție în general monofazică (4).

Factorii de risc pentru formele severe de boală sunt: vârsta mai înaintată (peste 50 de ani), factorii genetici, patologia cronică asociată, precum și diferitele subtipuri de TBEV (4). Coinfecția cu alți patogeni transmiși de căpușe

precum *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia spp* sau *Listeria monocytogenes*, pot agrava evoluția bolii, situație însă rar întâlnită (4).

Cele mai frecvente complicații pe termen lung sunt: tulburările cognitive, deficitul auditiv, afazia, paralizările de nervi cranieni, deficitul motor și tulburările neuropsihice. Riscul de deces este de 0,5-2,0%, însă poate fi mai crescut când infecția se produce cu TBEV subtipul Siberian. Decesul survine după aproximativ 5-10 zile de la debutul manifestărilor neurologice (4).

În rândul copiilor cu vârsta sub șapte ani, majoritatea formelor clinice de boală sunt ușoare, cu rată de fatalitate scăzută; cu toate acestea au fost raportate forme severe de boală care s-au asociat cu sechele pe termen lung. Cea mai frecventă manifestare neurologică întâlnită în rândul copiilor și adolescenților este meningita (4).

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv al encefalitei transmise de căpușe se bazează pe date clinice, context epidemiologic și este confirmat ulterior prin teste de laborator (4,6).

Diagnosticul de laborator al TBE

Diagnosticul de laborator al TBE presupune efectuarea următoarelor teste: determinarea anticorpilor TBEV specifici de tip IgM și IgG prin metoda ELISA, teste de imunofluorescență (IFA), teste de inhibare a hemaglutinării (HIA), reacția de fixare a complementului (CFT), teste Western Blot (WB), teste de neutralizare (NT) (11).

Metodele directe de identificare sunt: izolarea virusului, RT-PCR, secvențierea virală (SEQ) (19). Virusul encefalitei de căpușă poate fi identificat prin RT-PCR sau izolat din ser și lichidul cefalorahidian în prima fază a bolii. În momentul apariției simptomelor neurologice, acesta nu mai poate fi detectat (6).

Testele utilizate pentru confirmarea de laborator a TBE variază de la o țară la alta conform datelor raportate de ECDC. În România, singura metodă de diagnosticare a encefalitei transmise de căpușe este metoda ELISA de determinare a anticorpilor TBEV specifici de tip IgM și IgG (11).

Anticorpilor TBEV specifici de tip IgM apar în faza a doua a bolii, când sunt prezente manifestările neurologice, și pot persista câteva luni. Totodată pot fi detectați în concentrații scăzute, în special după prima vaccinare împotriva TBE. După un interval de timp scurt, apar anticorpilor specifici de tip IgG ce pot fi detectați în ser sau LCR; aceștia conferă imunitate după boală pe tot parcursul vieții (4).

TRATAMENT

Nu există până în prezent un tratament etiologic specific antiviral împotriva encefalitei transmise de căpușe (4,6).

PROFILAXIE

Profilaxia encefalitei transmise de căpușe se face prin vaccinare, aceasta fiind cea mai eficientă metodă de scădere a mortalității și morbidității prin această afecțiune. La momentul actual sunt disponibile două vaccinuri care conțin virus întreg inactivat, purificat (12,13). Siguranța, eficacitatea și toleranța ridicate a acestor vaccinuri au fost demonstrate în trialuri clinice (4,8).

Indicațiile de vaccinare se adresează în primul rând persoanelor aflate la risc pentru această afecțiune, locuitori în zonele endemice, respectiv cei cu profesii expuse (vânători, viticultori, agricultori) sau turiștilor care petrec timpul liber în pădurile din aceste zone (12-14). În vederea unei imunizări active a copiilor aflați temporar sau în mod permanent în zonele endemice pentru encefalita transmisă de căpușe, cele două forme de prezentare ale vaccinurilor inactivate destinate administrării copiilor și adolescenților, au indicație la grupa de vârstă 1-12 ani și respectiv, 1-15 ani (15). Peste aceste vârste vaccinarea se va face cu vaccinurile destinate administrării adulților (12,13).

Mod de administrare

Vaccinul împotriva encefalitei transmise de căpușe se administrează intramuscular la nivelul mușchiului deltoid, regiunea superioară a brațului sau în mușchiul coapsei (mușchiul vast lateral) la copiii cu vârsta mai mică de 18 luni (12,13). În cazuri excepționale, în condițiile existenței unor afecțiuni de tipul tulburărilor de coagulare sau în cazul administrării unui tratament anticoagulant, vaccinul se poate efectua subcutanat (12,13). Vaccinarea împotriva TBE presupune administrarea schemei de imunizare primară și a vaccinărilor de rapel, având în vedere faptul că durata imunității după schema de vaccinare primară este de trei ani (12,13).

Schema de imunizare primară

Administrarea a trei doze de vaccin în forma farmaceutică indicată pentru administrarea la copiii și adolescenții cu vârsta de până la 15 ani (0,25 ml) și respectiv, 12 ani (0,25 ml) pentru celălalt vaccin inactivat. De menționat este faptul că, pentru a asigura o protecție optimă, este ideal ca finalizarea schemei de vaccinare să se facă în același sezon de activitate al căpușelor (12,13).

- **Doza 1:** 0,25 mL intramuscular, de preferat în timpul iernii, cu scopul de a obține un titru protector de anticorpi înainte de începutul sezonului de căpușe, respectiv primăvara și vara.
- **Doza 2:** 0,25 mL intramuscular, se va efectua la un interval de 1-3 luni după prima doză; în situațiile ce impun protecție de urgență, această doză se poate administra mai devreme, respectiv după un interval de 14 zile.
- **Doza 3:** se administrează la un interval de 5-12 luni față de doza a doua.

Administrarea vaccinurilor ca rapel se face la un interval de trei ani după cea de-a treia doză din schema de vaccinare primară. Următoarele doze de rapel vor fi administrate la fiecare cinci ani, conform RCP-ului produsului (12,13).

REAȚII SECUNDARE

- Reacții locale: edem, eritem la locul administrării, dureri la nivelul membrelor, adenopatie satelită, sunt reacțiile locale mai frecvent întâlnite.
- Reacțiile sistemice cel mai frecvent întâlnite sunt febra și cefaleea; febra apare în special la copiii mici, după schema de imunizare primară.
- Reacții adverse înregistrate rar sunt: vărsăturile, rash-ul tranzitor, febra, nevrita. În privința nevritei ce poate avea diferite forme de severitate, relația cu vaccinarea pare incertă (14).

CONTRAINDICAȚII ALE VACCINĂRII

Vaccinarea împotriva encefalitei transmise de căpușe (TBE) prezintă contraindicații absolute în cazul persoanelor care sunt cunoscute cu:

- alergie la substanța activă sau la una dintre componentele utilizate în procesul de fabricație al vaccinului: formaldehida, sulfatul de protamină;
- istoric de reacție alergică severă la ou sau carne de pui;
- alergie la neomicină, gentamicină;
- prezența unei afecțiuni acute, cu sau fără febră, necesită amânarea vaccinării. Conform RCP-ului produsului, se recomandă totodată prudență la vaccinarea persoanelor cu afecțiuni cerebrale preexistente, de tipul bolilor cu demielinizare activă sau epilepsie insuficient controlată sub tratament (12,13).

RECOMANDĂRI PRIVIND VACCINAREA PENTRU PREVENȚIA TBE

Recomandările Organizației Mondiale a Sănătății privind imunizarea împotriva encefalitei transmise de căpușe (TBE) sunt (16):

- toate persoanele, indiferent de grupa de vârstă, inclusiv copii, în zone extrem de endemice (≥ 5 cazuri/100.000 de locuitori/pe an);
- în regiunile cu incidență scăzută până la moderată (incidența pe cinci ani < 5 cazuri/100.000 de locuitori/pe an), vaccinarea este recomandată celor care fac parte din grupurile de risc;
- persoane care călătoresc din zonele nonendemice în zonele endemice rurale.

Grupul Central-European Consultativ pentru Vaccinare recomandă introducerea vaccinării TBE universale la copiii cu vârsta peste un an în țările cu risc foarte ridicat de infecții cu TBE. Pentru țările cu un risc foarte mic de TBE, recomandările ar trebui să se aplice numai celor care călătoresc în zone endemice (17).

Recomandările de vaccinare ale Societății Române de Medicină de Voiaj, se adresează persoanelor rezidente sau care urmează să călătorească în sezonul cald în zonele endemice (toate grupele de vârstă, inclusiv copiii cu vârsta peste un an), precum și celor care vor desfășura în aceste zone activități care expun la riscul mușcăturii de căpușă (18).

Vaccinul nu este recomandat ca profilaxie post-expunere și se recomandă vaccinarea după o lună de la mușcătura de căpușă, pentru a evita riscul ca o eventuală infecție în perioada de incubație să fie interpretată ca reacție postvaccinală (18). ■

Bibliografie

1. European Centre for Disease Prevention and Control, Tick-borne encephalitis, <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis>, Accesat 29 noiembrie 2022
2. Centers for Disease Control and Prevention, Tick-borne encephalitis (TBE), <https://www.cdc.gov/tick-borne-encephalitis/index.html>, Accesat 29 noiembrie 2022
3. World Health Organization, Tick-borne encephalitis, <https://www.who.int/health-topics/tick-borne-encephalitis>, Accesat 29 noiembrie 2022
4. Dobler G, Erber W, Broker M, Schimitt HJ, TBE Book, 5th edition, Global Health Press Ptc. Ltd., 2022
5. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371(9627):1861-1871
6. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Holzmann H, Hombach J, Bjorvatn B, Barrett A, Vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis, *Expert Rev. Vaccines* 11(9):2012, 1103-19
7. CNSCBT, Sistemul de supraveghere al infecției cu virusul encefalitei de capusa, <https://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/tbe/477-tbe-metodologie/file>, Accesat 29 noiembrie 2022
8. WHO regional office for Europe, Tick-borne encephalitis in Europe https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/246169/Fact-sheet-Tick-borne-encephalitis-Eng.pdf, Accesat 29 noiembrie 2022
9. Walter M, Vogelgesang JR. Tick-Borne Encephalitis Virus and Its European Distribution in Ticks and Endothermic Mammals. *Microorganisms*. 2020; 8(7):1065
10. European Centre for Disease Prevention and Control, Tick-borne encephalitis: annual epidemiological report for 2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TBE-2019.pdf>, Accesat 29 noiembrie 2022
11. European Centre for Disease Prevention and Control, Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf>, Accesat 29 noiembrie 2022
12. ANM, Rezumatul caracteristicilor produsului FSME-IMMUN, https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_11507_18.03.19.pdf, Accesat 29 noiembrie 2022
13. Bavarian Nordic, ENCEPUR, <https://www.bavarian-nordic.com/msds/products/encepur.aspx> Accesat 29 noiembrie 2022
14. Hristea A, Streinu-Cercel A, Bolile infecțioase asociate călătoriilor internaționale, Editura Medicală, București, 2010
15. European Centre for Disease Prevention and Control, Key messages about tick-borne encephalitis and tick-borne diseases, www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/key-messages, Accesat 29 noiembrie 2022
16. WHO, Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86:241-256
17. Zavadzka D, Anca I, André F, Bakir M, Chlibek R, Cizman M, Ivaskeviciene I, Mangarov A, Mészner Z, Pokorn M, et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG) *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:362-374
18. Societate Română de Medicină de Voiaj, Encefalita de căpușă, <http://srmv.ro/index.php/informatii-medicale/vaccinari/vaccinari-spezifice-calatorului/item/248-encefalita-de-capusa>, Accesat 29 noiembrie 2022

Vaccinarea pentru virus hepatitic B

Șef lucr. dr. Daniela Păcurar

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București

Hepatita virală cu virus hepatitic B (HBV) încă este principala cauză de boală cronică hepatică și rămâne o problemă globală semnificativă de sănătate, prin rata importantă de morbiditate și mortalitate (1).

EPIDEMIOLOGIE

Conform datelor OMS din 2019, aproximativ 296 de milioane de persoane erau infectate cu VHB, dar numai 10% dintre acestea știau că sunt infectate. Prevalența estimată este de 3,5%, cu 1,5 milioane de noi cazuri de infecție anual. Peste 25% dintre persoanele infectate dezvoltă complicații și 887.000 decedează anual (2-4).

În zonele considerate endemice, prevalența are tendința de scădere prin îmbunătățirea statutului socioeconomic, a programelor eficiente de vaccinare și a tratamentelor antivirale eficiente (5). Prevalența infecției cronice cu VHB variază foarte mult; aceasta poate atinge 10% în unele țări din Asia și Pacificul de Vest și este medie în regiunea de Est a Mediteranei, Asiei de Sud-Est și Europeană (1,6-3,3%) și sub 0,5% în Statele Unite și țările din nordul Europei.

OMS estima în 2019 că infecția cu VHB la copil este sub 1% (3,6). În prezent prevalența și incidența în mai multe dintre țările europene, cu incidențe scăzute de infecție VHB, se modifică prin migrația populației și prezența refugiaților din afara Europei, cu niveluri mai mari de prevalență a AgHBs (7).

Dintre țările europene, rate intermediare sau ridicate ale purtătorilor de AgHBs se observă în Turcia (8%) și România (6%), apoi Bulgaria (4%), Letonia (2%) și Grecia (2%). În Republica Cehă, Slovacia, Belgia, Polonia, Lituania, Germania și Italia prevalența AgHBs a fost între 0,5-1,5%, iar în Țările de Jos, Estonia, Slovenia, Ungaria și Norvegia este chiar sub 0,5% (8,9).

Un studiu din 2013 arată că prevalența infecției cronice cu VHB în România, demonstrată de prezența AgHBs pozitiv, este de 4,4%, dar prevalența totală a Ac anti-HBc este 27,0%, ca dovadă a unei infecții anterioare cu VHB (10,11).

Italia a fost una dintre puținele țări din Europa care a introdus vaccinarea împotriva hepatitei B, inițial bazată pe o abordare cu risc ridicat, dar s-a extins pentru a acoperi atât sugarii, cât și adolescenții, în 1991. Între 1985 și 1996, prevalența infecției cronice cu VHB a scăzut de la 3,4% la 0,9% (16) cu cea mai mare scădere la grupa de vârstă 15-24 de ani.

Reducerea ratelor de incidență ale infecției cu VHB în Europa de vest și SUA a fost observată la copiii născuți după 1991, concomitent cu recomandările de vaccinare universală contra hepatitei B (în 2007 incidența hepatitei B acute la copiii mai mici de 15 ani a ajuns la 0,02 cazuri la 100.000 de persoane) (12). Între 1985 și 1996, în Italia, odată cu introducerea vaccinării, prevalența infecției cronice cu VHB a scăzut de la 3,4% la 0,9%.

Comparând în Italia incidența hepatitei virale acute cu cinci ani înainte de introducerea imunizării împotriva VHB cu incidența la cinci ani după introducerea acesteia, se citează scăderea ratelor de incidență de la 63/100.000 la 3/100.000

de locuitori. Prevalența purtătorilor de AgHBs în populația generală a scăzut de la 13,4% în 1978 la 3,7% în 1997; la copii și adolescenți de la 6,8 la 0,7%. Vaccinarea anti-VHB a fost introdusă în Bulgaria în 1991; într-un acoperire vaccinală a fost de 71,3%, iar incidența anuală a hepatitei B acute la sugari, a scăzut de la 22-30/100.000 în anul 1980 la 5,6/100.000 în 1992 (13). Pentru România nu există date legate de incidența infecției cu VHB la copil.

În funcție de structura genică a VHB se descriu 10 genotipuri (A-J) cu distribuție geografică diferită: în America de Nord sunt prezente toate genotipurile, dar mai frecvent A, D, G; genotipul A este mai frecvent în Africa Subsahariană; Genotipul C în Asia; iar în Europa mediteraneeană cel mai frecvent este genotipul D, cu risc mare de mutații, rezistență la tratament și cronicizare (10,14).

VHB se transmite prin produse de sânge, spermă și, mai puțin prin salivă, riscul fiind crescut pentru cadrele medicale, bolnavi politransfuzati și hemodializați cronic, primitori de transplant medular și de organe, toxicomani ce folosesc droguri i.v., prostituate. VHB se poate transmite și prin tehnici de tatuare, piercing, acupunctură, manevre chirurgicale, endoscopice sau intervenționale (10).

În ceea ce privește transmiterea materno-fetală, calea principală de infecție la copil, în lipsa măsurilor de profilaxie, atinge o rată de transmitere de 70-90% dacă mama are AgHBe prezent și 10-40% dacă mama are absent AgHBe. Infecția intrauterină apare la mai puțin de 15% dintre sarcini (15). Prevalența infecției cu VHB este ridicată la copiii mamelor infectate cu VHB (27,1%) sau la cei din familii cu mai mulți membri infectați cu VHB (50,4%). Riscul de a fi infectat crește de șase ori la copilul cu ambii părinți infectați cu VHB, față de cel la care doar mama este infectată (10).

Riscul de transmitere materno-fetală a VHB este mai mare la un nivel cantitativ ridicat al AgHBs >5 log U/mL la mamă, nivel seric crescut al viremiei la mamă (ADN-VHB >200.000 UI/mL), genotipul viral B2, sexul masculin al nou-născutului, coinfecția HIV, mamă cu talasemie minoră, complicații în sarcină, travaliu prelungit, amniocenteză, disgravidie (10,14,15).

Toate condițiile patologice care conduc la microtransfuzii materno-fetale intrauterine, în timpul travaliului sau nașterii (iminența de avort, naștere prematură, amniocenteza, biopsii corionice, travaliu prelungit) cresc riscul infectării fătului. Expunerea nou-născutului la secrețiile cervicale infectate sau sânge poate să apară în timpul nașterii (15). Modalitatea nașterii rămâne un subiect controversat legat de riscul infecției nou-născutului cu VHB de la mamă pozitivă. Se consideră că nașterea cezariană are eficiență ca metodă de protecție pentru infectarea cu VHB a nou-născutului, dacă viremia maternă depășește 200.000 UI/mL (15).

Amniocenteza și alte proceduri obstetricale invazive practicate înainte de instituirea măsurilor de profilaxie specifică favorizează microtransfuziile materno-fetale și cresc riscul transmiterii atunci când viremia mamei este cel puțin 200.000 UI/mL (15,16).

Toate procedurile care determină leziuni cutanate sau mucoase la nou născut și făt (montare de electrozi, aspira-re agresivă, recoltări) trebuie evitate la naștere. Folosirea la naștere de extracție cu vacuum sau forceps este puțin traumatizantă (15).

Rolul alimentației naturale în transmiterea VHB a fost mult discutat. La mamele purtătoare, alimentația naturală nu expune nou-născutul la niciun risc. Riscul de infecție este neglijabil la nou-născuții care primesc precoce măsuri specifice de profilaxie (vaccinare anti-VHB și imunoglobuline specifice anti-VHB) (17). Rămâne în discuție ca și contraindicație temporară prezența ragadelor mamelonare. Alimentația naturală nu interferă cu răspunsul imunologic la vaccinul anti-VHB (15).

Pentru mamele cu terapie antivirală pentru VHB, indicația alăptării a fost controversată, actual se recomandă continuarea medicației pe parcursul alăptării cu rezerva consecințelor posibile asupra creșterii la copiii expuși prelungit la medicamente antivirale. Totuși, cantitatea de analogi nucleozidici excretată în laptele matern este mică, ceea ce nu contraindică alăptarea la acești copii (2).

Riscul de persistență a VHB depinde esențial de momentul producerii infecției: la pacienții infectați în primul an de viață riscul de cronicizare este de 90%, deși infecția este asimptomatică, la pacienții infectați la vârsta de 1-5 ani, VHB persistă în proporție de 20-50% și la cei infectați la vârsta adultă persistența VHB este sub 5% (18).

La aplicarea profilaxiei specifice perinatale (vaccinare împotriva VHB, imunoglobulină specifică anti hepatită B), riscul de transmitere materno-fetală depinde de încărcătura virală a VHB a mamei, un nivel de 104 sau 105 UI/mL determină un risc de transmitere de 2,4%, respectiv 26,4% (15,19).

Pentru reducerea riscului de infecție neonatală, se recomandă screeningul universal pentru infecția cu VHB în luna a doua și a șaptea de sarcină. Infecția VHB la nou născut este demonstrată prin prezența AgHBs la 24 ore și/sau la vârsta de o lună și la șase luni (10,16).

ETIOPATOGENIE

Infecția cu VHB determină inflamație hepatică cronică cu evoluție în 15-20 de ani către ciroză și complicațiile acesteia sau carcinom hepatocelular. VHB este un virus cu ADN simplu/dublu catenar din familia *Hepadnaviridae* cu 10 genotipuri (A-J) care infectează omul.

Există diferite forme de particule virale: sfere și tubuli mici (exces de proteină de înveliș cu AgHBs și lipide), neinfectante și „particula Dane” infectantă, sferică, cu dimensiune de 42 nm și aspect rugos (20).

Virusul este format dintr-o nucleocapsidă la interior cu antigen core (AgHBc), un înveliș exterior lipidic cu antigene de suprafață B (preS1, preS2, proteinaS, AgHBs), subunitatea „e” (AgHB_e), ADN polimerază și ADN-VHB. Genomul VHB este un ADN circular dublu catenar, învelit ca într-o manta de AgHBc care este prezent doar în nucleul hepatocitelor infectate și are potențial imunogenic ridicat. Răspunsul imun al gazdei pentru eliminarea VHB apare inițial față de Ag HBc, primii anticorpi apăruți sunt Ac anti-HBc de tip IgM (21).

În infecția cu VHB se descriu mai multe etape: în prima fază virionii maturi se atașează de membrana hepatocitară

prin proteine de suprafață, VHB pătrunde în celulă facilitat de carboxipeptidaza D. Transportul intracelular al genomului viral în nucleu implică modificarea proteinei nucleocapsidei (22).

În nucleul hepatocitelor genomul viral formează ADN-ul dublu catenar, circular, închis prin legături covalente (cccADN), folosit pentru transcripția ARN-ului genomic și este rezistent la acțiunea mecanismelor imune de clearance, determinând persistența infecției cu VHB timp îndelungat și reactivarea acesteia (21).

Rata mutațiilor genomice este ridicată pentru VHB (100.000-300.000 mutații/an), afectează până la 10% din genom și determină persistența virusului intracelular, citoliză hepatică accentuată, rezistență la medicațiile antivirale sau vaccin (10).

Cel mai adesea mutațiile se produc la nivelul secvențelor genetice open reading frames (ORF) core (regiunea preS)/pre-core (regiunea preC) fiind implicată sinteza nucleocapsidului nucleic (AgHBc) sau a AgHB_e. Mutațiile în regiunea preS afectează fixarea anticorpilor neutralizanți pe învelișul viral, iar mutațiile în regiunea preC determină apariția unui codon stop pentru sinteza peptidului semnal „e”, astfel că AgHB_e rămâne fixat ribosomal și nu mai este exprimat în sânge. Infecția virală cu tulpini cu mutații are potențial înalt de cronicizare, determină forme severe, fulminante, refractare de hepatită, cu rezistență la terapia antivirală și recăderi frecvente la întreruperea acesteia (10,23).

Interacțiunea virus-gazdă poate avea ca rezultat următoarele situații: eliminarea virusului, starea de purtător cronic, apariția leziunilor de hepatită. La eliminarea VHB contribuie factori imuni nespecifici și specifici (LT citotoxice – LT CD8+, limfocitele NK, complement, citokine, interleukine-IL, α interferon- α IFN, γ IFN, anticorpi, α TNF) (24).

Rata de eliminare a VHB este pentru AgHBs 2,9%/an și pentru AgHB_e 10%/an. Ac anti-preS împiedică doar fixarea VHB pe membrana hepatocitelor, deci previn reinfecția, fără a distruge celulele infectate. Eliminarea hepatocitelor infectate, prin răspuns imun citotoxic celular este mediată de Ac anti-HBc și Ac anti-HB_e. Acești anticorpi, dobândeți transplacentar de la mamele infectate, pot bloca LT citotoxice, acestea nu recunosc AgHBs ca non-self, cu apariția imunotoleranței ca primă fază a infecției VHB la transmiterea materno-fetală (25).

Persistența sau clearance-ul VHB depind de deficiențele imune ale gazdei și de capacitatea de „scăpare” a virusului de mecanismele de apărare. Virusul induce răspuns imun slab prin apariția mutanților, blocarea LT citotoxice și scăderea capacității de recunoaștere a virusului, creșterea activității LT supresoare, scăderea producerii de IFN endogen, receptori defectivi sau blocați de anticorpi, scăderea activității LT NK, scăderea expresiei AgHLA I (26).

Virusul hepatitic B nu produce direct leziune hepatică, dar modificările hepatice consecutive infecției hepatocitelor sunt provocate de reacții imuni implicați în eliminarea sa. Apar, astfel, leziuni cronice de hepatocitoliză, inflamație, regenerare, leziuni ale ADN-ului celular și dereglarea genelor de control ale creșterii celulare (27). ADN-VHB este integrat în genomul gazdei, în hepatocite, ceea ce determină persistența infecției virale chiar și după ce AgHBs a dispărut din ser, cu risc crescut de carcinogeneză (28). VHB poate fi

excretat din hepatocit, degradat în citozol sau transportat în nucleu și integrat în genom. Întregul ADN sau doar părți ale acestuia pătrund în genomul gazdă, 4% din genomul gazdă cuprinde toate fragmentele VHB integrate, se produce o combinare nonomologă. Numărul și mărimea inserțiilor VHB în genomul gazdă determină riscul de carcinom hepatic (29). În nucleul hepatocitelor ADN-ul viral covalent, circular închis (cccDNA-covalently closed circular HBV-DNA) persistă în infecțiile cronice cu VHB. Cei mai mulți agenți antivirali au efect scăzut pe cccDNA, deci eradicarea completă a infecției VHB este dificilă (30).

VHB se replică la nivel hepatic (în nucleul și în citoplasma hepatocitelor) și extrahepatic (în sistemul limfatic: ganglioni, celule mononucleate periferice) unde persistă un ADN viral circular relaxat (rcDNA) implicat în recăderile infecției cu VHB în transplantul hepatic de la donator cu Ac anti-HBc pozitivi sau transmiterea intrauterină (31).

DIAGNOSTIC

Anamneza poate oferi argumente importante în favoarea infecției cu VHB: infecție VHB intrafamilială, în special maternă, durata mai mare de șase luni a infecției cu VHB, expunere recentă la tratamente stomatologice, intervenții chirurgicale, endoscopie, explorări invazive, dializă, transfuzii, transplant (32).

Simptomatologia în infecția cronică cu VHB este cel mai adesea absentă sau frustă: disconfort abdominal, inapetență, dureri abdominale recurente, sindrom dispeptic, astenie, adinamie (33). În rare situații infecția cu VHB se poate complica cu fenomene extrahepatice imune: poliarterită nodoasă, glomerulonefrită, sindrom nefrotic, crioglobulinemia mixtă esențială, neuropatii periferice/central.

Testele funcționale hepatice demonstrează sindromul de hepatocitoliză, de colestază sau deficit de sinteză proteică a hepatocitului, ca și prezența inflamației. Tehnicile imagistice (ecografie, tomografie computerizată) apreciază structura și dimensiunile ficatului și splinei, oferă date despre fluxul sanguin și presiunile în sistemul venos porto-spleno-mezenteric. Prin examen histologic sau prin teste serologice neinvazive de apreciere a fibrozei se stabilește gradul de fibroză și severitatea necro-inflamației hepatice (10,14).

Diagnosticul etiologic și aprecierea statusului infecției din punct de vedere temporal sau al severității presupune o serie de teste specifice:

- AgHBs (antigen de suprafață) dovedește infecția actuală cu VHB. AgHBs se exprimă seric la aproximativ două săptămâni de la momentul infecției, se negativează la vindecarea infecției cu VHB (în primele trei luni). În infecțiile cronice cu VHB AgHBs este prezent constant. Valoarea AgHBs peste 1.000 UI crește riscul de carcinom hepatocelular (34,35);
- Ac anti-HBs semnifică prezența imunității, apar în ser la două-șase săptămâni de la dispariția AgHBs („fereastra imunologică”). Ac anti-HBs sunt pozitivi atât la persoanele care au trecut prin infecția cu VHB și s-au vindecat, cât și la persoanele vaccinate cu vaccin anti-VHB;
- AgHBe (antigen de suprafață) este markerul calitativ al infectivității și replicării virale în infecția cu VHB; apare în sânge concomitent cu AgHBs. AgHBe se exprimă în sânge în infecția cu tulpina de VHB sălbatic (36);
- Ac anti-HBe se pozitivează la dispariția infectivității, realizând seroconversia „e”. În unele situații există o „falsă” seroconversie, dispariția AgHBs și apariția Ac anti-HBs fiind prezente în infecțiile cu virusuri VHB mutante (mutații în regiunea precore/core-pre C/C). Apariția mutațiilor AgHBe negativi este frecventă în perioada seroconversiei. Mutațiile câștigă rezistență față de răspunsul imun și terapie, determină forme de boală cu valori crescute ale enzimelor hepatice. Leziuni hepatice mai severe, dar valori moderate ale viremiei VHB (35,37);
- AgHBc (antigen core) nu se pozitivează în ser;
- Ac anti-HBc sunt prezenți doar la persoanele care au intrat în contact cu virusul integral; nu sunt prezenți la persoanele vaccinate anti-VHB. Ac anti-HBc de tip IgM sunt specifici infecțiilor cu VHB acute, Ac anti-HBc de tip IgG sunt specifici infecțiilor cu VHB cu durată mai mare de trei luni (38);
- ADN-VHB apreciază cantitativ gradul replicării virale. Valoarea încărcăturii serice de VHB >105 copii/mL (2.000 UI/mL) indică necesitatea terapiei specifice antivirale. Sub această valoare se consideră că forma de boală hepatică este inactivă. Valorile viremiei pot varia în timp, este necesară evaluarea repetată a pacienților cu viremie pozitivă. Valorile viremiei peste 5 UI/mL definesc infecțiile oculte (39,40);
- Genotiparea VHB (genotipul A-J) nu se realizează de rutină, semnificația genotipurilor este încă în dezbateri (41). În funcție de prezența și persistența în timp a markerilor imuni, de nivelul seric al enzimelor hepatice definim mai multe posibilități evolutive:
- **Infecția acută:** se caracterizează prin valori crescute ale transaminazelor începând din săptămânile 4-8 postinfecție, AgHBs și anticorpii anti-HBc de tip IgM pozitivi, încărcătura virală pozitivă. Simptomatologia poate apărea ulterior.
- **Infecția perinatală:** se caracterizează prin AgHBs pozitiv (AgHBs matern nu trece bariera placentară), Ac de tip IgG anti-HBc și Ac anti-HBs pozitivi, transferați de la mamă transplacentar. Prezența Ac anti-HBc de tip IgG mai mult de 18 luni și a Ac anti-HBs transmiși de la mamă mai mult de doi ani reprezintă criteriu pentru infecție perinatală persistentă (42).
- **Infecția acută vindecată cu câștigarea imunității prin boală:** într-o perioadă de trei luni anticorpii anti-HBc de tip IgM sunt înlocuiți de AcHBc de tip IgG. AgHBs se negativează și anticorpii anti-HBs (Ac anti-HBs) se pozitivează într-un interval de 1-2 luni ca dovadă a vindecării infecției acute și câștigarea imunității.
- **Reactivarea infecției** cu VHB se datorează infecției oculte cu VHB cu persistența ADN-ului dublu catenar, circular, închis prin legături covalente (Covalently closed circular – cccDNA) la pacienții considerați vindecați. Reactivarea infecției cu VHB apare în general în condiții de imunosupresie (10).
- **Infecția cronică:** valori crescute ale transaminazelor serice cu caracter variabil în timp, persistența peste șase luni a AgHBs cu absența Ac anti-HBs, prezența anticorpilor anti-HBc de tip IgG. AgHBe este cel mai adesea prezent ca indicator de infecțiozitate crescută. În situația infecției cu VHB mutant AgHBe este negativ și se pot detecta antiHBe (10,43).

Tabelul 1. Interpretarea markerilor imuni în infecția cu VHB

| Ag HBs | Ac anti-HBc total | Ac anti-HBc IgM | Ac anti-HBs | ADN VHB | Interpretare |
|--------|-------------------|-----------------|-------------|---------|--|
| - | - | - | - | - | ▪ Niciodată infectat |
| + | - | - | - | -/+ | ▪ Infecție precoce sau tranzitor după vaccinare în primele trei săptămâni |
| + | + | + | - | + | ▪ Infecție acută |
| - | + | + | -/+ | -/+ | ▪ Infecție acută în rezoluție |
| - | + | - | + | - | ▪ Infecție vindecată cu imunitate |
| + | + | - | - | + | ▪ Infecție cronică |
| - | + | - | - | -/+ | ▪ Rezultat fals pozitiv ▪ Infecție ocultă |
| - | - | - | + | - | ▪ După administrare Ig anti-VHB specifice ▪ Imunitate dacă Ac anti-HBs >10 mUI/mL |

Interpretarea markerilor imuni ai infecției cu VHB se regăsește în *tabelul 1*.

În funcție de prezența sindromului de citoliză, prezența markerilor virali (AgHBs și AgHBe) și nivelul încărcăturii virale în evoluția naturală a infecției cronice cu VHB se definesc, mai multe perioade:

- **Faza de imunotoleranță:** poate persista la copil în primii trei-cinci ani după infecția cu VHB: enzime hepatice normale, AgHBs prezent, AgHBe prezent, nivel înalt al viremiei VHB, absența inflamației și fibrozei hepatice din punct de vedere histologic. Nu necesită tratament, răspunsurile terapeutice sunt slabe.
- **Faza de reactivitate imună sau clearance imun:** sindrom de hepatocitoliză, AgHBs prezent, AgHBe prezent, nivel înalt al viremiei VHB, inflamație și fibroză hepatice din punct de vedere histologic. Reprezintă indicație de tratament antiviral.
- **Purtător sănătos („low level carrier”):** transaminaze normale, AgHBs negativ, AgHBe negativ, încărcătură virală VHB la niveluri foarte scăzute/nedetectabile, fără inflamație hepatică din punct de vedere histologic.
- **Imunitatea după infecția VHB:** enzime hepatice normale, AgHBs negativ, AgHBe negativ, Ac anti-HBs pozitivi, Ac anti-HBe pozitivi, viremie VHB negativă, Ac anti-HBc pozitivi de tip IgG, fără leziuni histologice hepatice (10,14,44,45).
- **Infecția ocultă:** valori normale ale transaminazelor, Ag HBs negativ, Ac anti-HBs negativi, Ac anti-HBc de tip IgG pozitivi, încărcătură virală nedetectabilă sau VHB >5 UI/mL, dar <2.000 UI/mL.

Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL) propune din 2017 o nouă terminologie pentru afecțiunile hepatice determinate de infecția cu VHB a adultului în funcție de valoarea transaminazelor serice, prezența AgHBs, AgHBe și gradul afectării hepatice (46). Din anul 2021, aceeași terminologie este acceptată și în pediatrie (*Tabelul 2*).

TERAPIA HEPATITELOR CRONICE VIRALE

Terapia curativă

În infecția acută cu VHB nu există metode de tratament etiologic, terapia suportivă nespecifică se aplică pe perioada simptomatică a bolii sau cât timp sindromul de citoliză hepatică persistă. În infecția cronică cu VHB se administrează tratament antiviral, conform unor criterii de eligibilitate biochimice, imunologice și histopatologice, cuprinse în ghidurile naționale și cele internaționale de gastroenterologie pediatrică.

Indicația terapiei antivirale se pune pe următoarele criterii: infecție cu VHB de minimum șase luni, valori peste limita normalului pentru enzimele hepatice, demonstrarea replicării virale pentru VHB (AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv și viremie mai mare de 20.000 UI/mL sau >106 copii/mL). Dacă AgHBe este negativ la un pacient infectat cronic cu VHB, acesta poate primi terapie antivirală la valori ale viremiei peste 2.000 UI/mL sau >105 copii/mL. În situația unor valori ale transaminazelor constant normale în decurs de șase luni este necesară demonstrarea afectării hepatice prin examen histopatologic cu scor pentru necroinflamație (grading) sau fibroză (staging) minim A1, F1 sau evaluarea inflamației/fibrozei prin metode neinvazive, cu scor minim A1, F1 (4,44,46-48).

Tabelul 2. Terminologia afectării hepatice determinate de infecția cu VHB (adaptat după 2)

| | AgHBe pozitiv | | AgHBe negativ | | AgHBs negativ |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|
| | Infecție cronică | Hepatită cronică | Infecție cronică | Hepatită cronică | |
| AgHBs | + | + | + | + | - |
| Ac anti-HBs | - | - | - | - | - |
| AgHBe | + | + | - | - | - |
| ADN-VHB | >105 UI/mL | 104-107 UI/mL | <2.000 UI/mL | >2.000 UI/mL | 5-2.000 UI/mL |
| Transaminaze | Normale | Crescute | Normale | Crescute | Normale |
| Afectare hepatică | Nu/minimă | Moderată/severă | Nu | Moderată/severă | Nu |
| Termen vechi | Toleranță imună | Clearance imun | Purtător inactiv | Hepatită cronică AgHBe negativ | Infecție ocultă |

Terapiile antivirale folosite sunt:

- Interferonul (IFN) crește activitatea fagocitară a macrofagelor și distrucția celulelor infectate viral.
- Interferonul alfa 2b standard are indicație la copilul cu vârstă mai mare de trei ani pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHB. În prezent există o tendință generală de utilizare din ce în ce mai redusă a preparatelor de tip interferon datorită răspunsurilor virale reduse, disconfortului administrării și efectelor adverse numeroase. Interferonul se administrează în hepatita cronică cu VHB timp de 12 luni, 6 milioane UI/m²/doză sau 100.000 UI/kg/doză i.m./s.c., trei doze pe săptămână. Evaluarea răspunsului terapeutic se face la interval de șase luni pe perioada tratamentului și în primul an după terapie, apoi la 12 luni. Interferonul are numeroase contraindicații la administrare: boala hepatică decompensată (scor Child Pugh >7 puncte), altă afecțiune hepatică în afara hepatitelor cronice virale, afecțiuni imune sau tiroidiene, afecțiuni renale, pulmonare sau cardiace decompensate, pacientul cu transplant, diabet zaharat decompensat, boli psihice, depresia severă, cașexie, modificări hematologice cu valori ale Hb <10 g/dl, leucocite <3.500/mm³ cu neutrofile <1.000/mm³, trombocite <70.000/mm³. Efectele adverse ale interferonului sunt redutabile, imediate și pe termen lung: febră, mialgii, artralгии, vărsături, inapetență, scădere în greutate, tulburări de comportament, disfuncție tiroidiană, supresie medulară cu leucopenie și trombocitopenie, fenomene de autoimunitate. Rata de răspuns terapeutic la interferon este 2-58% în funcție de parametrul evaluat (4,14,47,49,50).
- Interferonul pegylat (Interferon polietilenglicol linkat) rezultă din combinarea a două molecule de interferon cu un polietilenglicol, crește timpul de înjumătățire al interferonului și permite administrarea unei singure doze pe săptămână. Nu are indicație certă în acest moment în hepatita cronică cu VHB la copil (4,14).
- Analogii nucleozidici sau nucleotidici întrerup procesul de sinteză a ADN-ului viral și replicarea virală prin acțiunea lor la nivelul polimerazei VHB, dar nu realizează eradicarea virală, deoarece au efect minim asupra ccADN-ului din nucleul hepatocitului (51).
- Lamivudina (LAM) este analog nucleozidic mult folosit, dar în prezent, datorită ratelor mari de rezistență și a recăderilor frecvente după întreruperea terapiei nu mai are indicație în hepatita VHB la copil (10,47).
- Entecavirul (ETV) se poate administra de la vârsta de doi ani. Se administrează zilnic, pe o durată de minimum doi ani sau până la dispariția AgHBe. Forma de sirop (0,05 mg/mL) se administrează pe paliere de greutate sau în doză de 0,015 mg/kg/zi, este indicată până la greutatea de 32,6 kg, iar de la această greutate se pot administra tablete de 0,5 mg/zi (46). Evaluarea răspunsului terapeutic se face prin negativarea viremiei, prezența seroconversiei „e” și „s” la șase și 12 luni de tratament și, la viremie negativă, terapia se continuă și se evaluează anual până la negativarea AgHBs. În terapia cu Entecavir la copil ratele de răspuns sunt: viremie negativă la un an 49,2-53,3%, la doi ani 64%, la trei ani 91,7%; transaminaze normale la un an 67,5-93,3%; seroconversia „e” la un an 15,4-24,2% și 39,4% la trei ani (10,52).

- Alți analozi nucleozidici (Telbivudina, Emtricitabin) nu au indicație în pediatrie.
- Tenofovirul disoproxil fumarate (TDF) este un analog nucleotidic, care se poate administra în România de la vârsta de 12 ani și greutatea de 35 kg, sub formă de tablete de 245 mg, o tabletă pe zi. Este aprobat de la vârsta de doi ani de Agenția Europeană a Medicamentului în doză de 8 mg/kg/zi (maxim 300 mg/zi) (46). Durata terapiei și dispensarizarea se face similar terapiei cu Entecavir. TDF dezvoltă rar rezistență, iar reacțiile adverse sunt puține (disfuncția renală și osteopenia) (47,53). Ratele de răspuns la 72 de săptămâni de terapie la copil sunt: viremie nedetectabilă 89%, transaminaze normale 74%, seroconversie „e” 21% și seroconversie „s” 2% (46,54).
- Tenofovir alafenamide (TAF) nu are încă decât aprobări locale, în diferite țări, de la vârsta de 12 ani, în doză de 25 mg/zi (46).
- Adefovirul dipivoxil (ADF) nu este aprobat în România, se administrează în SUA conform aprobării FDA la pacienții cu vârsta peste 12 ani cu hepatită cronică cu VHB, în doză de 10 mg/zi timp de 48 de săptămâni. ADF dezvoltă rapid rezistență, răspunsul terapeutic este slab (negativarea viremiei 16-23%) și efectele adverse renale frecvente (55). Alegerea medicației antivirale inițiale sau în cazul pierderii răspunsului terapeutic sau recăderilor se face în funcție de ghidurile terapeutice locale, vârsta pacienților, comorbidițiile asociate, severitatea bolii hepatice, factorii de predicție pozitivi pentru răspuns, potența și efectele adverse ale diferitelor substanțe antivirale, riscul de rezistență (4).

Măsurile preventive

Prevenția nespecifică constă în măsuri de educație în familie și societate legate de contactul cu sânge sau secreții de la persoane infectate (folosire individuală a obiectelor de toaletă sau veselă). Screeningul pe scară largă pentru femeile gravide în luna a doua și luna a șaptea de sarcină pentru VHB, poate determina depistarea noilor cazuri la gravide și nou-născuți cu aplicarea măsurilor de profilaxie specifică pe parcursul sarcinii și la naștere (10,14).

Nașterea prin operație cezariană reduce riscul infectării nou-născutului. Conform recomandărilor actuale OMS și ESPGHAN, alăptarea sugarului nu este contraindicată dacă mama este infectată cu infecție VHB (44,56).

Prevenția specifică a infectării cu VHB constă în:

1. Imunizarea pasivă prin imunoglobuline specifice anti-VHB se adresează persoanelor expuse la infecție VHB. Imunoglobulinele specifice anti-VHB (HBIG) conțin anticorpi specifici împotriva VHB și sunt indicate la nou-născuți ale căror mame sunt VHB pozitive, expuse la VHB (toxicomane, prostituate) sau cu status viral necunoscut sau la persoane expuse/în contact cu sânge sau secreții infectate VHB (personal medical cu accident de muncă-întepare accidental, contact la nivelul ochilor, gurii sau nasului cu sânge/secreții infectate, persoană mușcată de individ infectat cu VHB, folosire în comun a obiectelor personale (perie dinți, aparat ras) cu persoanele infectate cu VHB, contact sexual neprotejat cu persoana infectată cu VHB, agresiune sexuală. Administrarea de HBIG nu este necesară dacă un alt membru al familiei, exceptând mama, este infectat cu VHB (14,16).

HBIG (Hepatect 50 UI/mL) se administrează cât mai precoce după naștere (în primele 12 ore) sau în primele 14 zile de la contactul posibil infectant în doză de 30-100 UI/kg i.v. Dacă persoana expusă la VHB a fost anterior vaccinată sau a fost imunizată prin infectare cu VHB și are un titru de Ac anti-HBs >10 mUI/mL, considerat nivel protector, nu este nevoie de profilaxie specifică.

2. Terapia antivirală în timpul sarcinii este recomandată mamelor infectate cu VHB care, în S28 de sarcină, au nivel seric al viremiei >200.000 UI/mL. Se administrează Tenofovir, Lamivudina, Telbivudina, pentru perioada de sarcină din S28 până la naștere, apoi următoarele trei luni postpartum (16,57).

Terapia antivirală din săptămâna 32 de sarcină împiedică transmisia VHB la copil aproape complet, riscul de transmitere la aplicarea măsurilor specifice complet (HBIG, vaccinare, antivirale) este 0,85% față de 8,66% atunci când nu se administrează terapie antivirală (58).

3. Imunizare activă prin administrarea de vaccin anti-VHB. VHB a fost descoperit în 1965 de dr. Baruch Blumberg, care patru ani mai târziu a sintetizat primul vaccin cu inactivarea prin căldură a virusului. Primul vaccin împotriva hepatitei B (Heptavax) a fost aprobat de FDA în anii 1980 și era obținut de Merck Pharmaceuticals prin inactivarea cu formaldehidă și căldură a particulelor virale din sângele persoanelor infectate cu VHB. Acest vaccin presupunea riscul infecției cu alte virusuri transmise prin produsele de sânge, în special HIV, însă din 1990 nu se mai comercializează.

Vaccinurile de a doua generație sunt obținute sintetic prin recombinare genetică și conțin antigene de suprafață (S, preS), fără a conține antigen core sau ADN viral. Aceste vaccinuri se folosesc din 1986 și nu prezintă risc de infecție cu VHB sau de contaminare cu alte virusuri (59,60).

În Europa 35 din 51 de țări includ vaccinul împotriva hepatitei B în programele lor naționale de imunizare, iar alte câteva țări administrează vaccin împotriva hepatitei B fie adolescenților, fie persoanelor cu risc ridicat, fie urmăresc o combinație a ambelor abordări (13).

Indicațiile vaccinării anti-VHB sunt:

- toți nou-născuții;
- copiii mai mici de 18 ani nevaccinați;
- persoane din grupurile considerate cu risc pentru infecția VHB: pacienți politransfuzati, dializați, cu dializă peritoneală și beneficiari de transplant de organe, toxicomani, persoane în contact casnic sau sexual cu persoane infectate VHB, persoane cu mai mulți parteneri sexuali, abuzați sexual, homosexuali, persoanele din centrele pentru toxicomani, lucrătorii din domeniul sanitar și ai sănătății publice, călători în zonele endemice incomplet vaccinați, personalul unităților pentru persoanele cu dizabilități neurologice, persoane cu boală hepatică cronică, boală renală cronică, infecție cu HIV, virus hepatitic C, diabet, prizonieri, gardieni (3,61,62,63).

Vaccinarea completă anti-VHB presupune administrarea a două doze la adult și a trei doze la nou-născut, sugar sau copil, doza vaccinală și schema de vaccinare fiind dependentă de vârstă și greutate la nou-născut. Vaccinurile anti-VHB există ca formă de prezentare: vaccin monovalent (Tabelul 3) sau combinații cu alte vaccinuri (polivalente).

Vaccinarea completă asigură o protecție pe o perioadă de peste 20 de ani, cu obținerea de anticorpi protectori la peste 95% din cei vaccinați (61,65).

Testarea nivelului de anticorpi protectori (Ac anti-HBs) nu este necesară de rutină, dar se poate realiza în situații particulare de expunere la sânge sau secreții infectante; un nivel seric de Ac anti-HBs mai mare de 10 mUI/mL reprezintă un titru protector și nu impune aplicarea altor măsuri de profilaxie (14). Nivelurile de Ac anti-HBs scad în timp după vaccinare, această scădere fiind corelată cu vârsta la vaccinare: aproximativ 16% dintre persoanele vaccinate la vârsta de sugar au niveluri de anticorpi ≥ 10 mUI/mL la 18 ani după vaccinare, comparativ cu 74% la cei vaccinați la vârstă mai mare de un an. Cu toate acestea, persoanele care răspund inițial la seria completă cu trei doze de vaccin anti-VHB și care ulterior în timp au Ac anti-HBs <10 mUI/mL rămân totuși protejate. Majoritatea persoanelor (88%) care primesc o doză a vaccinului anti-VHB la 30 de ani, după vaccinare inițială de la vârsta de copil sau adult, dezvoltă un răspuns de Ac anti-HBs ≥ 10 mUI/mL, demonstrând persistența imunității la infecția cu VHB (66).

SCHEME DE VACCINARE

A. Vaccinuri doar pentru hepatita B (vaccinuri monovalente)

1. Schema cu trei doze de vaccin se aplică de la naștere până la vârsta de 15 ani pentru unele preparate sau de la naștere până la vârsta de adult pentru alte preparate.

Vaccinarea nou-născuților anti-VHB este recomandată tuturor cu greutatea de minimum 2.000 g, cât mai precoce după naștere, de preferat în primele 24 de ore. Vaccinarea completă la nou născut presupune administrarea a trei doze: prima administrare la naștere, a doua administrare la 1-2 luni de la prima doză și a treia la 6-18 luni de la prima doză (cel mai precoce la două luni de la doza a doua), dar nu înaintea vârstei de 24 de săptămâni a sugarului (61,62).

În vaccinarea anti-VHB omiterea unei doze nu compromite vaccinarea și nici nu necesită reluarea schemei de vaccinare. După prima administrare, a două doze se poate face oricând, iar a treia la minimum două luni după aceasta, sau după primele două doze, a treia se poate face la orice interval de timp. În aceste situații particulare verificarea statusului imun postvaccinal este recomandat.

După vârsta de nou născut vaccinarea se poate face în aceeași schemă de trei doze, la același interval de timp între administrări (59).

2. Schema cu două doze se aplică adulților. În noiembrie 2017 FDA a aprobat preparatul Heplisav-B (Dynavax) pentru persoanele cu vârsta peste 18 ani. Acesta presupune administrarea a două doze la interval de o lună. Din februarie 2021 este aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente. Heplisav B este disponibil și în România; are ca formă de prezentare o seringă preumplută de 0,5 mL conținând 20 μ g AgHBs. Preparatul se administrează persoanelor peste 18 ani, cu studii limitate la gravide, nu interacționează cu alte medicamente sau vaccinuri. Nu este contraindicat la femeile care alăptează; reacțiile adverse sunt rare: durere la locul injectării, cefalee, oboseală, mialgii și febră (71,72).

Reacțiile adverse frecvente ale tuturor vaccinurilor anti-VHB includ durere, inflamație la locul injectării, cefalee,

Tablel 3. Vaccinurile împotriva VHB – vaccinuri monovalente (adaptat după 67-70)

| Vaccin | Vârsta | Formulă | Doză | | Schema |
|--|---------------------------------------|---------------|--------|--------|---|
| Engerix B® GlaxoSmithKline | 0-15 ani | 10 mcg/0,5 mL | 0,5 mL | 3 doze | Nou-născut: 0, 1-2, 6-18 luni Copil: 0, 1-2 luni, 4-6 luni |
| | ≥15 ani | 20 mcg/1 mL | 1 mL | 3 doze | 0, 1 lună, 4-6 luni |
| | ≥15 ani | 20 mcg/1 mL | 1 mL | 4 doze | 0, 1 lună, 2 luni, 12 luni |
| | ≥18 ani Călătorie în zone endemice | 20 mcg/1 mL | 1 mL | 4 doze | 0,1 săptămână, 3 săptămâni, 12 luni |
| | 15-18 ani Vaccinare incertă | 20 mcg/1 mL | 1 mL | 2 doze | 0, 6 luni |
| Euvax B® LG Chem Life Sciences | ≥16 ani | 20 mcg/1 mL | 1 mL | 3 doze | 0, 1 lună, 4-6 luni |
| HBVaxPro® Merck Sharp & Dohme | ≥15 ani | 5 mcg/0,5 mL | 0,5 mL | 3 doze | 0, 1 lună, 4-6 luni |
| | | | | 4 doze | 0, 1 lună, 2 luni, 12 luni |
| PreHevri® VBI Vaccines | ≥18 ani | 10 mcg/1 mL | 1 mL | 3 doze | 0, 1 lună, 4-6 luni |

mialgii, erupții cutanate tulburări gastrointestinale (durere abdominală, greață, vărsături), febră, artralгии, rar adenopatie localizată, urticarie, edem facial. Nu există dovezi că vaccinul anti-VHB determină moarte subită la sugar, autism, scleroză multiplă sau alte tulburări neurologice (66).

Testarea post-vaccinare nu este recomandată de rutină, aceasta este necesară în cazul persoanelor care nu pot obține un răspuns complet la vaccin: persoane cu hemodializă, imunosupresie, infecție cu HIV, parteneri sexuali ai persoanelor pozitive pentru AgHBs, personal medical. Nivelul Ac anti-HBs protectori se determină la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinuri (66,73).

Un respondent la vaccinare este definit ca o persoană cu un nivel de Ac anti-HBs de minimum 10 mUI/mL la finalul vaccinării. La un titru de Ac anti-HBs mai mic de 10 mUI/mL se indică revaccinarea (66).

B. Combinații de vaccinuri conținând și vaccin anti-VHB

Twinrix® Adult/Pediatric (vaccin combinat VHA inactivat, VHB recombinant) se administrează la vârsta adultă și vârsta pediatrică. Schemele de administrare sunt prezentate în tabelul 4.

Nu are recomandare până în prezent pentru doze de rapel, nu protejează post expunere (expunere profesională-întepături de ac). Este posibil ca după imunizarea primară cu Twinrix® să nu poată fi obținute titrurile adecvate de anticorpi anti-VHA și anti-HBs la pacienții cu imunosupresie, hemodializați. La pacienții obezi (IMC ≥30 kg/m²) se observă reducerea răspunsului imunogenetic pentru virusul hepatitic A. Există factori care reduc răspunsul imun la

vaccinurile hepatitice B: vârsta >60 de ani, sexul masculin, obezitatea, fumatul, calea de administrare și anumite boli cronice preexistente, ceea ce face necesară testarea titrului de anticorpi postvaccinal.

După administrarea Twinrix® Adult, rata de seroprotecție împotriva hepatitei B a fost de 92% în luna a șaptea și 56% în luna a 48-a, comparativ cu 80%, respectiv 43% după vaccinul hepatitic B monovalent 20 μg, iar pentru anticorpii anti-VHA de 97% atât în luna a șaptea, cât și în luna a 48-a, comparativ cu 99% și 93% după vaccinul hepatitic A monovalent. Imunitatea persistă peste 15 ani.

Efectele adverse mai frecvent descrise sunt fenomene locale la locul injectării, cefalee, simptome gastrointestinale cu greață și diaree. Mai rar sunt descrise amețeli, mialgii, dureri abdominale, vărsături (74,75).

Hexacima® (Sanofi Pasteur), vaccin (adsorbit) împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului (acelular), hepatitei B (rADN recombinant), poliomielitei (inactivat) și *Haemophilus influenzae* tip b conjugat. O doză de 0,5 mL conține 10 mcg UI antigen de suprafață VHB, anatoxină difterică (≥20 UI), anatoxină tetanică (≥40 UI), antigene Bordetella pertussis (anatoxină pertussis 25 mcg, hemaglutinină filamentoasă 25 mcg), virus poliomielitice (inactivat), polizaharidă *Haemophilus influenzae* tip b 12 mcg.

Vaccinarea cu Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib), vaccinare primară și rapel, este indicată la sugari și copii (de la șase săptămâni la 24 de luni), împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului, hepatitei B, poliomielitei și bolilor invazive cauzate de *Haemophilus influenzae tip b* (Hib). Se administrează conform schemelor naționale de vaccinare, chiar dacă la naștere a fost

Tablel 4. Scheme de vaccinare cu Twinrix® (adaptat după 74,75)

| Vaccin | Vârsta | Formulă | Doză | | Schemă |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|--------|--------|-----------------------------|
| TWINRIX® GlaxoSmithKline VHA inactivat VHB recombinant | 1-15 ani | VHA 360 UI 10 mcg/0,5 mL | 0,5 mL | 3 doze | Copil: 0, 1, 6 luni |
| | ≥16 ani | VHA 720 UI VHB 20 mcg/1 mL | 1 mL | 3 doze | 0, 1, 6 luni |
| | ≥18 ani Călătorie în zone endemice | VHA 720 UI VHB 20 mcg/1 mL | 1 mL | 4 doze | 0, 7 zile, 21 zile, 12 luni |

administrat vaccinul anti-VHB; se folosește pentru completarea schemei de vaccinare anti-VHB după vârsta de șase săptămâni. Dacă este necesară administrarea celei de-a doua doze de vaccin împotriva hepatitei B înainte de vârsta de șase săptămâni, va fi indicat vaccinul monovalent împotriva hepatitei B.

Vaccinarea primară presupune administrarea a două doze de 0,5 mL cu administrare i.m. profund (la interval de cel puțin opt săptămâni) sau trei doze (la interval de cel puțin patru săptămâni). După efectuarea schemei de vaccinare primară cu două doze de Hexacima, se administrează o doză de rapel, sau dacă la administrarea primară s-au administrat trei doze rapelul va consta doar într-o doză; rapelul va fi la cel puțin șase luni după ultima doză din vaccinarea primară.

Reacțiile adverse raportate la vaccinarea cu Hexacima includ durere și eritem la locul de injectare, agitație, iritabilitate. Contraindicațiile vaccinării sunt legate de componenta vaccinală pertussis (76).

Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline) este un vaccin adsorbit difteric (D), tetanic (T), pertussis (acelular) (Pa), hepatitic B (VHB) (ADNr recombinant), poliomieltic (inactivat) (VPI) și *Haemophilus influenzae tip b* conjugat, indicat pentru vaccinarea sugarilor de la șase săptămâni și copiilor mici, până la 36 luni (vaccinare primară și rapel). Infanrix hexa conține per doză (0,5 mL): anatoxină difterică (≥ 30 UI), anatoxină tetanică (≥ 40 UI) antigene Bordetella pertussis (anatoxină pertussis 25 mcg, hemaglutinină filamentoasă 25 mcg, antigen de suprafață al VHB (HBs) 10 mcg, virusuri poliomieltice (inactivate) (VPI), polizaharid *Haemophilus influenzae tip b* 10 mcg conjugat cu anatoxină tetanică 25 mcg.

Schemele de vaccinare cu respectarea schemelor naționale de vaccinare pot fi:

- pentru sugarii născuți la termen:
 - ✓ vaccinarea primară cu două doze (0,5 mL, doză administrată i.m. profund) la un interval de minimum o lună între ele și o doză de rapel la minimum șase luni de la ultima doză din vaccinarea primară, dar înainte de vârsta de 18 luni;
 - ✓ vaccinarea primară cu trei doze (0,5 mL, doză administrată i.m. profund) cu un interval de cel puțin două luni între ele și o doză de rapel la cel puțin șase luni de la administrarea ultimei doze a schemei de vaccinare primare, preferabil la vârsta de 11 și 13 luni, conform schemelor naționale de vaccinare.
- prematurii mai mari de 24 săptămâni de sarcină:
 - ✓ vaccinarea primară cu trei doze (0,5 mL, doză administrată i.m. profund) cu un interval de cel puțin o lună între ele și o doză de rapel la cel puțin șase luni de la administrarea ultimei doze a schemei de vaccinare primare, preferabil până la vârsta de 18 luni.

Ca și în cazul Hexacima, după vaccinare anti-VHB de la naștere, Infanrix hexa poate fi utilizat pentru dozele suplimentare de vaccin hepatitic B după vârsta de șase săptămâni, iar dacă cea de-a doua doză de vaccin anti-VHB este necesară înainte acestei vârste, va fi utilizat un vaccin hepatitic B monovalent.

Răspunsul imunogenic, definit ca prezența titrurilor de anticorpi seroprotectivi sau seropozitivi pentru fiecare dintre antigenele vaccinului, după administrarea vaccinului în trei doze a fost prezent la 95,7% dintre sugari și după patru doze la peste 98,4%.

Efectele adverse ale Infanrix hexa constau în febră, agitație, plâns, neliniște, iritabilitate, reducerea apetitului, diaree, vărsături, fenomene inflamatorii la locul injectării (77).

SITUAȚII PARTICULARE

1. Vaccinarea împotriva VHB în timpul sarcinii este sigură și eficientă. Indicațiile de vaccinare în sarcină se referă în special la femeile neimunizate sau neinfectate cu VHB, cu risc crescut de infecție cu VHB (au mai mult de un partener sexual în ultimele șase luni, diagnostic actual de boală cu transmitere sexuală, au avut un partener sexual cu AgHBs pozitiv sau un consumator recent/curent de droguri injectabile). Pot fi vaccinate și femeile fără acești factori de risc (16,78).

Programul de vaccinare la gravidele cu risc ridicat presupune administrarea vaccinului la 0, 1 și 4 luni; este eficient și bine tolerat (15).

Scopul vaccinării este transferul pasiv transplacentar al anticorpilor materni la nou-născut. Titrurile acestuia scad rapid în timp, ceea ce păstrează indicația de vaccinare și a nou-născutului la naștere. Criteriile de imunizare sunt aceleași, titru de Ac anti-HBs ≥ 10 mUI/mL (79).

2. Imunoprofilaxia neonatală se face în funcție de statutul AgHBs al mamei și greutatea copilului (mai mare sau mai mică de 2.000 g) (80).

Sugari cu mame AgHBs pozitive. Toți nou-născuții ai căror mame au AgHBs pozitiv sau au test AgHBs indisponibil, dar au dovezi sugestive de infecție cu VHB (ADN VHB pozitiv, AgHBe pozitiv, istoric de infecție VHB) vor primi la naștere doza de vaccin și HBIG în primele 12 ore de viață, indiferent de greutatea la naștere. Dozele ulterioare de vaccin HBV se vor administra în funcție de greutatea la naștere (66).

Sugari cu mame cu statut necunoscut de AgHBs. Mamele cu statut necunoscut de AgHBs la momentul nașterii trebuie testate cât mai rapid, nou-născuții vor primi doza de vaccin împotriva hepatitei B în primele 12 ore de viață, indiferent de greutatea la naștere. Dacă mama este AgHBs pozitivă, se vor administra HBIG în primele șapte zile de la naștere. Dacă mama este AgHBs negativă, sugarul va urma schema de vaccinare conform greutății. La nou-născuții cu greutate sub 2.000 g, având în vedere imunogenitatea redusă a vaccinului anti-VHB, se recomandă administrarea HBIG în primele 12 ore de viață chiar dacă statusul matern AgHBs este necunoscut (66). La nou-născuții cu greutatea < 2.000 g care au primit o doză de vaccin la naștere, aceasta nu trebuie considerată ca parte a programului de vaccinare și vor fi necesare alte trei doze suplimentare de vaccin (total de patru administrări), după vârsta de o lună (81,82).

Sugari născuți din mame AgHBs negative. Sugarii cu greutate ≥ 2.000 g vor primi vaccinul anti-VHB la naștere, în 24 de ore (maxim până la șapte zile după naștere), în schema adaptată greutății (83). Nou-născuții cu greutate < 2.000 g, vor primi prima doză de vaccin la o lună de viață sau la externare.

3. Revaccinarea se poate realiza în două moduri:

- administrarea unei a doua serii complete de vaccin anti-VHB, cu testarea Ac anti-HBs la 1-2 luni de la încheierea vaccinării;
- administrarea unei doze unice de vaccin anti-VHB urmată de testarea Ac anti-HBs la 1-2 luni. Dacă nivelul Ac anti-HBs se menține < 10 mUI/mL după aceasta doză, se va finaliza seria de vaccinare și cu următoarele două doze, cu testare ulterioară Ac anti-HBs la 1-2 luni.

Un nonresponder la vaccinarea anti-VHB este definit ca o persoană cu un nivel al Ac anti-HBs <10 mUI/mL după minimum șase doze de vaccin anti-VHB (84).

Centrul de Control al Bolilor SUA (CDC) recomandă administrarea a maximum două serii complete de vaccin împotriva hepatitei B. Excepția o reprezintă pacienții cu hemodializă, la care testarea Ac anti-HBs se efectuează și la un titru <10mUI/mL se administrează o doză de rapel de vaccin (43,85,86).

Conform Calendarului Național de vaccinare 2022 din România, al Institutului Național de Sănătate Publică, schema de vaccinare la sugar împotriva VHB cuprinde administrarea unei doze de vaccin la naștere cu vaccin monovalent, la două luni, la patru luni și la 11 luni cu vaccinuri hexavalente.

În situația în care vaccinul antihepatitic B nu este disponibil pentru administrare în primele 24 de ore de la naștere:

- copiii cu mame cu AgHBs pozitiv vor primi: la șase săptămâni vaccinare cu un vaccin hexavalent, a doua doză la 30 zile și cea de-a treia doză la 60 zile de la prima doză (vaccin hexavalent). La vârsta de 11 luni vor primi a patra doză de vaccin hexavalent conform Calendarului Național de Vaccinare.
- copiii cu mame AgHBs negativ vor fi vaccinați conform Calendarului național de vaccinare de la vârsta de două luni (nu mai este necesară recuperarea dozei de la naștere de vaccin anti-VHB) (87). ■

Bibliografie

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2017 vol. 67 j 370-398 doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875
3. WHO - Hepatitis B updated <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> Hepatitis B, 24 June 2022, accesat 23nov, 2022
4. Dîjmărescu I, Păcurar D, Orășeanu D Hepatita Cronică Virală La Copil - Considerații Terapeutice Revista Română De Pediatrie - Volumul Lxv, Nr. 1, An 2016: 74-78
5. Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354-363
6. Custer B, Sullivan S, Hazlet TK, Iloeje U et al Global Epidemiology of Hepatitis B Virus. *Journal of Clinical Gastroenterology*: November/December 2004 - Volume 38 - Issue 10 - pp S158-S168
7. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, et al. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:578-583
8. Rantala M, van de Laar MJ Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - A review- *Eurosurveillance*, Volume 13, Issue 21, 22 May 2008
9. Nardone A, Anastassopoulou CG, Theeten H, Kriz B, et al A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries- *Epidemiology and Infection* Volume 137 / Issue 07 / July 2009, pp 961-969
10. Păcurar D Hepatitele cronice virale (Cap 9) In Iordăchescu F, Georgescu A, Miron I, Mărginean O. *Tratat de pediatrie*, Ed ALL, 2019; 993-1011
11. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C. The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;25(1):56-64. doi: 10.1097/MEG.0b013e328358b0bb
12. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010; 202:192
13. Namgyal P. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S77-82. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00269-1. PMID: 14708682
14. Păcurar D Hepatita cronică și ciroza la copil (Cap 27) In Pleșca DA, *Tratat de pediatrie*, Ed MedicHub Media, ed 1, 2021, 278-298
15. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2021; 27(26): 4182-4193
16. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:6-14
17. World Health Organization. Hepatitis B and Breastfeeding. In: World Health Organization Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/hepatitis_b_and_breastfeeding.pdf, accesat 22nov, 2022
18. Eng-Kiong T, Lok, ASF Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection- up to date Mar 15, 2016
19. Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, et al Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1451-1461
20. Gavilanes F, Gonzales-Ros A, Peterson D. Structure of hepatitis B surface antigen: characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *J Biol Chem*. 1982; 257:7770-7777
21. Liang TJ Hepatitis B: The Virus and Disease *Hepatology*. Author manuscript; available in PMC 2010 Jan 20. Published in final edited form as: *Hepatology*. 2009 May; 49(5 Suppl): S13-S21
22. Kang HY, Lee S, Park SG, Yu J, et al. Phosphorylation of hepatitis B virus Cp at Ser87 facilitates core assembly. *Biochem J*. 2006;398:311-317
23. Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7; 22(1): 145-154
24. Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2015 Jan; 45(2):179-89
25. Guidotti L, Chisari F - To kill or to cure: options in host defense against viral infection, *Curr. Opin. Immunol*. 1996; 8: 478-83
26. Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis*. 2002 Jan;2(1):43-50
27. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Aug; 58(4):258-66
28. Matsubara K., Tokino T. - Integration of hepatitis B virus DNA and its implications for hepatocarcinogenesis, *Mol. Biol. Med*. 1990; 7: 243-60
29. Beasley RP. - Hepatitis B virus: the major etiology for hepatocellular carcinoma, *Cancer* 1988; 61: 1942-56
30. Lok ASF. - Hepatitis B infection: pathogenesis and management, *J. of Hepatol*. 2000; 32 (suppl 1): 89-97
31. Shi X, Wang X, Xu X, Feng Y, et al. Impact of HBV replication in peripheral blood mononuclear cell on HBV intrauterine transmission. *Front Med*. 2017 Dec;11(4):548-553
32. Squires J, Balistreri W section 5, chapter 355 Manifestation of Liver Diseases in Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor NF., Behrman RE Nelson Textbook of Pediatrics, Elsevier Health Science 1922-8, 2015
33. Lee W, Kelly AD, Section 2 Useful Investigations in te Assessment of Liver Disease in Kelly AD Diseases of the Liver and Biliary System in Children- 4th Edition Wiley Btackwell: 13-15, 2017
34. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Cocco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139:483-490
35. Frosner G Hepatitis B surface antigen (HBsAg) In Lothar Thomas' Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, 1 Ed. 1998, 1264-1266
36. Kraiden M, McNabb G, Petric M, The laboratory diagnosis of hepatitis B virus *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005 Mar-Apr; 16(2): 65-72
37. Wang XL, Ren JP, Wang XQ, Wang XH, et al. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21;22(11):3268-74
38. Bonino F, Piratvisuth T, Brunetto MR, Liaw YF: Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. *Antivir Ther* 2010;15(3):35-44
39. Brechot C. - Polymerase chain reaction for the diagnosis of viral hepatitis B and C. *Gut* 1993; 34 (suppl 1): 39-44
40. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, et al. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis*. 2010;28:116-125
41. <https://www.hepmag.com/basics/hepatitis-b-basics/hepatitis-b-lab-tests> Last Reviewed: March 4, 2019 (Accesat on 1Dec 2022)
42. Chang MH Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):160-7. Epub 2007 Feb 28
43. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 1;99(5):314-323
44. Sokal EM, Socha P, Vajro P, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines- Consensus of an expert panel on behalf of the ESPGHAN *Journal of Hepatology* 2013 vol. 59 j 814-829

45. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;4(6):466-476. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):e4
46. Stincio M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2021 Sep 28; 27(36):6053-6063
47. Protocol terapeutic în hepatita cronică și ciroza hepatică cu Virus hepatitic VHB (LB01B) - elaborat de comisia de Experți a CNAS - publicat în Monitorul Oficial al României -partea I, nr 386bis, pag 58-65, 10.06.2010, accesat 2 dec 2022
48. www.cnas.ro.Casa Națională de Asigurări de Sănătate. 12 martie 2015. accesat 2 dec 2022
49. Vajro P, Veropalumbo C., Maddaluno S., et al. Treatment of children with chronic viral hepatitis: what is available and what is in store. 2013, *World J Pediatr:* 212-220
50. Committee for Medicinal Products for Human Use. European public assessment report for Intron A. European Medicines Agency. (Interactiv) 2012
51. Wong, GLH Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B.. 2014, *Journal of Viral Hepatitis* , pg. 825-834
52. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. 2016, *Hepatology*, pg. 377-387
53. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T Pediatric hepatitis B treatment *Ann Transl Med.* 2017 Feb; 5(3): 37
54. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:2018-26
55. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863-371
56. World Health Organization Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy 2020 accesat 3 dec 2022
57. Pacurar D, Dijmarescu I, Pavelescu M Viral hepatitis- how do we protect?/Hepatitele virale- cum ne protejam? Revista Româna de Pediatrie, Volumul LXVIII, Supliment 3, An 2019: 43-45
58. Thilakanathan C, Wark G, Maley M, Davison S, et al Mother-to-child transmission of hepatitis B: Examining viral cut-offs, maternal HBsAg serology and infant testing. *Liver Int.* 2018 Jul;38(7):1212-1219
59. Hepatitis B foundation-<https://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/vaccination/history-of-hepatitis-b-vaccine/> 2022 hepb.org accesat 4 dec 2022
60. Offit PA -<https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/vaccine-hepatitis-b-vaccine> Reviewed on May 13, 2022, accesat 4 dec 2022
61. WHO Global Hepatitis Report, 2017 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, updated 18 Jul 2019, accesat 4 dec 2022
62. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B questions and answers for health professionals. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#D4>. Accesat 3 dec, 2022
63. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ, Clinical Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease *Clin Liver Dis.* 2016 November ; 20(4): 607-628
64. WHO global plan of action on workers' health (2008-2017) baseline for implementation. http://www.who.int/occupational_health/who_workers_health_web.pdf. August 15, 2016, accesat 4 dec 2022
65. https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_133_14.06.07.pdf, update iulie 2011, accesat 2 dec 2022
66. Schillie S, Vellozzi C, Arthur Reingold A, et al Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR Recommendations and Reports* 2018; 67(No.RR-1);1-31
67. Engerix B https://www.anm.ro/_/PRO/PRO_6546_13.06.14.pdf revizuit in iunie 2014. accesat 4 dec 2022
68. Euvax B https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_5834_30.09.13.pdf actualizat Septembrie 2013, accesat 4 dec 2022
69. HBVAXPRO https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hbvaxpro-epar-product-information_ro.pdf 17 martie 2011, accesat 4 dec 2022
70. PreHevbri https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/prehevbri-epar-medicine-overview_ro.pdf actualizată în 05-2022, accesat 4 dec 2022
71. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/heplisav-b-epar-product-information_ro.pdf accesat 4 dec 2022
72. Heplisav-B® (HepB-CpG) vaccine. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/vacc-updates/heplisav-b.html>. Accesat 3 dec 2022
73. Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(6):907-917
74. Twinrix adult https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/twinrix-adult-epar-product-information_ro.pdf actualizat: 28 August 2006, accesat 4 dec 2022
75. Twinrix pediatric https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/twinrix-paediatric-epar-product-information_ro.pdf actualizat: 28 August 2006, accesat 4 dec 2022
76. Hexacima https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_ro.pdf actualizat 08 Ianuarie 2018, accesat 4 dec 2022
77. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/infanrix-hexa-epar-summary-public_ro.pdf actualizat in 11-2017, accesat 4 dec 2022
78. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, et al Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560-1599
79. Sheffield JS, Hickman A, Tang J, Moss K, et al Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1130-1135
80. World Health Organization. Preventing Perinatal Hepatitis B Virus Transmission: A Guide for Introducing and Strengthening Hepatitis B Birth Dose Vaccination. In: World Health Organization. Available: <http://www.who.int/iris/handle/10665/208278> . accesat 4 dec 2022
81. Saari TN American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics.* 2003;112:193-198
82. World Health Organization. HBV vaccination among low birth weight children (LBW). In: World Health Organization. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Systematic_review_of_safety_efficacy_hep_b.pdf?ua=1. accesat 4 dec 2022
83. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017. In: World Health Organization. Available from: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepatitis_b/en/ accesat 24 Nov 2022
84. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-10):1-19
85. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(15):455-458
86. David MC, Ha SH, Paynter S, Lau C. A systematic review and meta-analysis of management options for adults who respond poorly to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 2015;33(48):6564-6569
87. <https://www.cnsb.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare/file>, accesat Dec 6, 2022

Vaccinarea anti-COVID-19

Prof. dr. Sorin-Claudiu Man

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

China a raportat la OMS, în 31 decembrie 2019, mai multe cazuri de pneumonie virală/sindrom de detresă respiratorie acută apărute în orașul Wuhan, provincia Hubei, cazul index (pacientul 0) fiind diagnosticat la 1 decembrie 2019. O săptămână mai târziu, în 7 ianuarie 2020 se confirmă că aceste cazuri sunt produse de un nou tip de coronavirus, denumit ulterior SARS-CoV-2 (**Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2**). În 30 ianuarie OMS declară izbucnirea epidemică ca fiind urgență sanitară de interes internațional. Până în luna februarie 2020 virusul se răspândește în peste 25 de țări. Pe data de 11 martie 2020 OMS declară COVID-19 (**Coronavirus Disease 2019**), numele noii boli descoperite, ca fiind pandemie (1-3).

ETIOLOGIE

Coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2), agentul etiologic al COVID-19, face parte din familia *Coronaviridae*, genul Betacoronavirus, fiind a șaptea specie de coronavirus descrisă la om (1,3,4). SARS-CoV-2 este un virus cu ARN monocatenar, fiind format din nucleocapsidă și anvelopă (3,5). Virusul are în compoziție patru proteine structurale și 16 proteine nestructurale (3).

Anvelopa conține trei proteine structurale: proteina spike (**proteina S**), proteina anvelopei (**proteina E**) și proteina membranară (**proteina M**) care învelesc nucleocapsida și care conține ARN-ul viral (3,5).

Proteinele E și M sunt implicate în special în procesarea asamblării virale, în timp ce proteina S mediază fuziunea cu membrana celulei gazdă și pătrunderea virusului în celulă (5). Infectivitatea și transmisibilitatea virusului SARS-CoV-2 sunt determinate în special de proteina S (4). În procesul fuziunii virale cu membrana celulei gazdă, proteina S suferă modificări structurale dramatice (5). Proteina S este compusă din subunitățile S1 și S2 (5). Subunitatea S1 conține regiunea *Receptor-binding domain* (RBD) și are ca funcție recunoașterea și legarea de celulele gazdei care exprimă enzima de conversie a angiotensinei 2 (*angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2*), enzimă care constituie receptorul pentru virus (5). ACE2 se află din abundență la nivelul celulelor alveolare (3). Subunitatea S2 a proteinei S conține elementele necesare fuziunii (5). Proteina S este un determinant antigenic major al virusului și totodată un element cheie al pătrunderii virusului în celula gazdă; de aceea constituie ținta majorității vaccinurilor anti-COVID-19 (5). Proteina S este învelită cu polizaharide care ajută la camuflarea ei și scăparea virusului de sub acțiunea sistemului imunitar (1).

A patra proteină structurală este proteina nucleocapsidei (**proteina N**) (3).

VARIANTE DE SARS-COV-2

Coronavirusurile fac parte dintre virusurile cu cea mai rapidă evoluție, având o rată mare de mutații în comparație cu alte virusuri cu ARN (4). De exemplu SARS-CoV-2 prezintă un număr mult mai mare de mutații pe an comparativ cu virusul

gripal (4). Mutațiile SARS-CoV-2 duc la apariția a noi **variante de virus**, unele având avantaje față de tulpina ancestrală: afinitate mai mare față de receptorul celulei gazdă (ACE2), replicare mai rapidă și evitarea sistemului imunitar al gazdei (3).

Aceste avantaje se traduc în modificări în ceea ce privește infecțiozitatea, transmisibilitatea, virulența și patogenitatea virusului (4). Variantele de SARS-CoV-2 sunt clasificate în trei categorii: 1) **variante de interes**, dacă dovezile preliminare indică un potențial impact al variantei de virus; 2) **variante de îngrijorare** (*variants of concern*), dacă impactul variantei este semnificativ; 3) **variante sub monitorizare** (4). Variantele actuale de îngrijorare sunt Alfa, Beta, Gama, Delta și Omicron (4). Aceste variante suferă modificări în ceea ce privește afinitatea față de receptorul ACE2, virulența, patogenitatea, infectivitatea, transmisibilitatea și răspunsul imunologic al gazdei (în special „evadarea” imunitară) (6). Mutațiile la nivelul proteinei S (regiunea RBD) a acestor variante de îngrijorare cresc afinitatea față de receptorul ACE2, ducând la transmiterea mai rapidă în rândul populației (4,6-8). Variantele de SARS-CoV-2 sunt responsabile de valurile epidemice ale COVID-19 și de scăderea eficacității vaccinurilor (7,8). Când între variante se observă diferențe fenotipice acestea se numesc **tulpini** (3).

În 14 noiembrie 2021, la doar câteva luni după ce varianta Delta a devenit varianta dominantă pe plan mondial, este descrisă în Africa de Sud **varianta Omicron**; în 26 noiembrie OMS o încadrează între variantele de îngrijorare (7,9). Mutațiile de la nivelul proteinei S a variantei Omicron îi cresc mult afinitatea față de ACE2 (7). În lunile care au urmat s-au identificat mai multe subvariante de Omicron: BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 și BA.5 (9). Din aprilie 2022, subvariantele BA.4 și BA.5 au înlocuit rapid subvarianta BA.2 și au inițiat al 5-lea val al pandemiei COVID-19, fiind tulpinile dominante în multe țări europene (6,9).

Subvarianta BA.5 se transmite mai ușor, este mai infecțioasă, se replică mai eficient în celulele alveolare umane și scapă mai ușor de anticorpii neutralizanți induși de infecția naturală (chiar de infecțiile cu BA.1 sau BA.2) sau vaccinare, comparativ cu subvarianta BA.2 (8,9). Deși riscul de formă severă de COVID-19 este mai mic după infecția cu BA.5, transmisibilitatea mare a subvariantei BA.5 (chiar față de subvariantele BA.1 și BA.2) pune probleme serioase sistemelor de sănătate publică (6,9).

EPIDEMIOLOGIA COVID-19 LA COPIL

Până în 12 august 2022, pe glob, s-au înregistrat peste 585 de milioane de cazuri confirmate de boală și peste 6,4 milioane de decese secundare COVID-19 (10). Incidența COVID-19 este mai mică la copiii, legată probabil de expresia mai scăzută a ACE2 la copil (11). Totuși în timpul valului generat de varianta Omicron, s-au înregistrat mai multe spitalizări la copii, în special la grupa de vârstă sub cinci ani, probabil din cauza transmisibilității înalte a acestei variante și lipsei vaccinării la această grupă de populație (10). Copiii și adolescenții prezintă forme mai puțin severe și mai puține decese prin COVID-19 (10).

O analiză sistematică a arătat că doar 2,6% dintre cazurile raportate la copiii sub 18 ani sunt forme severe sau critice de COVID-19 (10). De asemenea, încărcătura virală este mai mică la copii (11). Povara bolii la copil este subestimată din cauza simptomelor mai ușoare la această vârstă (10). Cu toate acestea, pandemia a afectat semnificativ grupa de vârstă pediatrică prin întreruperea procesului educațional, limitarea interacțiunii sociale și efectele negative asupra dezvoltării mentale a copiilor (10). În plus, copiii pot prezenta așa-numitul sindrom inflamator multisistemic (MIS-C) sau sechele (*long COVID*) după infecția cu SARS-CoV-2 (10).

Datorită abilității sale crescute de a se lega de receptor, SARS-CoV-2 se transmite mult mai ușor comparativ cu alte coronavirusuri (de exemplu, SARS-CoV-1 și MERS-CoV) (1,5). Virusul se transmite de la persoană la persoană prin **picături de secreții respiratorii** (picăturile Flügge) indiferent dacă persoana infectată este simptomatică sau nu (4). Boala se poate transmite și prin **aerosoli** sau **fomite** (obiecte contaminate), deși acestea nu par a fi cele mai importante căi de contagiune (4).

Transmiterea este influențată de varianta de virus, încărcătura virală, tipul de simptome, natura și durata expunerii (4,10). Infecțiozitatea SARS-CoV-2 este influențată de capacitatea de legare a proteinei S de ACE2 (4). Transmiterea SARS-CoV-2 este exponențială, după cum arată numărul de cazuri noi, spitalizări și decese (4). Comparativ cu adulții, copiii transmit mai rar virusul SARS-CoV-2 (10,12). Totuși transmisia SARS-CoV-2 printre copii și adolescenți a crescut odată cu apariția variantelor mai contagioase de virus, respectiv varianta Omicron (10).

PATOGENIA INFECȚIEI CU SARS-COV-2

SARS-CoV-2 se atașează cu ajutorul proteinei S de membrana celulară prin intermediul ACE2; ACE2 constituie receptorul celulei gazdă pentru virus (4,6). O serin-protează (TMPRSS2) a celulei gazdă clivează proteina S a virusului în peptidele S1 și S2 (6). S1, care conține regiunea RBD (*receptor-binding domain*), se leagă direct de neuropilina 1 la nivelul membranei celulare și facilitează invazia celulei de către virus (6). De fapt, TMPRSS2 este necesară pentru activarea proteinei S (1). Regiunea RBD a S1 este locul principal al mutațiilor prezentate de variantele de îngrijorare de virus SARS-CoV-2 (1). ACE2 și TMPRSS2 sunt exprimate la nivelul celulelor epiteliale pulmonare și tegumentului, în timp ce alte molecule implicate în invazia celulară (CD147, ciclofilinele, CD26) sunt exprimate la nivelul celulelor epiteliale și imunitare (6). Având în vedere importanța proteinei S a virusului, această moleculă este ținta principală a acțiunii vaccinurilor și a terapiei COVID-19 cu anticorpi; la nivelul ei acționează în principal anticorpii neutralizanți (1,7).

După pătrunderea în celulă are loc eliberarea ARN-ului viral în citoplasma celulei gazdă, ARN care va codifica proteinele structurale (S, E, M, N) necesare formării de particule virale, și proteinele nestructurale care facilitează asamblarea virusului, transcripția, replicarea și utilizarea proteinelor accesorii (1).

RĂSPUNSUL IMUN

Patogenitatea SARS-CoV-2 se datorează virulenței virusului și lipsei de coordonare temporală între imunitatea

înnăscută și dobândită a gazdei (6). ARN-ul viral este recunoscut de receptorii TLR-3, TLR-7 și TLR-8 (receptori *toll-like*) și activează imunitatea înnăscută (6). ARN-ul viral este recunoscut și de RIG-I (*retinoic acid-inducible gene I*), un receptor citosolic responsabil de inducerea răspunsurilor imunologice mediate de interferonul de tip I (6). Interacțiunea dintre RIG-I și genomul viral stopează replicarea SARS-CoV-2 în celulele pulmonare (6).

Activarea RIG-I de către SARS-CoV-2 stimulează celulele epiteliale să elibereze mediatori inflamatori, care stimulează macrofagele cu creșterea consecutivă a producției de citokine (6). Replicarea SARS-CoV-2 induce întârzierea răspunsului mediat de interferonul de tip I în celulele epiteliale pulmonare (6). Activarea inflamazomului NLRP3 participă la fiziopatologia COVID-19 și se asociază cu severitatea bolii (6).

Răspunsul antiviral mediat de interferonul de tip I, precum și activarea limfocitelor CD4+ Th1 și CD8+ (citotoxice) duc la eliminarea virusului la pacienții cu simptome ușoare de COVID-19 (6). Insuficiența răspunsului imunitar antiviral, asociată cu inflamația sistemică indusă de celulele imunitare și structurale, contribuie la „furtuna citokinică” prezentă în formele severe de boală (6). Răspunsul imunității dobândite se dezvoltă în special împotriva proteinei S virale (6). În faza acută a bolii sunt prezenți anticorpi specifici de tip IgM și IgA, ulterior apărând și anticorpii de tip IgG (6).

Pacienții cu forme mai severe de COVID-19 prezintă titruri mai mari de anticorpi specifici anti-RBD de tip IgA și IgG (6). Răspunsurile imunologice slabe și întârziate prin anticorpi anti-SARS-CoV-2 de tip IgM și IgG s-au corelat cu evoluția nefavorabilă a COVID-19 la copil (6). Pacienții care au prezentat forme ușoare de COVID-19 prezintă limfocite specifice T și B cu memorie (6). Copiii prezintă o imunitate înnăscută mai puternică comparativ cu adulții, care duce la controlul rapid al infecției la nivelul porții de intrare, dar îi face pe copii mai susceptibili la apariția sindromului inflamator multisistemic (MIS-C) (6).

TABLUL CLINIC ȘI COMPLICAȚII

Incubația COVID-19 variază între 2,9 și 17,6 zile (4). Manifestările clinice diferă între populația pediatrică și cea adultă (10). Atât adulții cât și copiii prezintă manifestări respiratorii, dar manifestările extrarrespiratorii (diaree, vărsături) sunt mai frecvente la copii (10). Manifestările la copil depind și de varianta de virus: manifestările de tip laringită obstructivă au crescut odată cu apariția variantei Omicron (10).

În schimb, copiii, probabil din cauza unei imunități înnăscute mai puternice, sunt mai predispuși la apariția **MIS-C** (11). MIS-C apare la săptămâni după infecția cu SARS-CoV-2 la copii cu vârsta medie de 9 ani (în general 6-12 ani) și fără boli subiacente; 61% sunt băieți (6,10). Criteriile generale pentru MIS-C sunt: 1) vârsta sub 21 de ani; 2) infecție curentă sau recentă cu SARS-CoV-2; 3) prezența inflamației; 4) stare clinică care necesită spitalizare; și 5) afectarea a cel puțin două organe (10). Manifestările frecvent întâlnite sunt febra persistentă, durerea abdominală, vărsăturile, diareea, erupția cutanată și leziunile cutaneo-mucoase (10). În cazurile severe este prezent șocul și hipotensiunea. Unii pacienți prezintă miocardită, disfuncție cardiacă (ventriculară stângă) sau/și insuficiență renală acută (6,10). Fatalitatea MIS-C variază între 0,8% și 2% (6,10).

Severitatea COVID-19 variază de la forme ușoare la forme critice (2). Copiii prezintă mai rar forme severe de COVID-19 comparativ cu adulții (10).

Complicațiile posibile la copiii spitalizați cu COVID-19 sunt: aritmii cardiace (15%), insuficiență respiratorie (11%), insuficiență renală acută, tromboze de vene profunde, infarct miocardic, miocardită/pericardită și embolie pulmonară (10). Studiile arată că 43-66% dintre copii dezvoltă așa-numitul „COVID lung” (*long COVID*) la peste 60 de zile de la confirmarea infecției cu SARS-CoV-2 (10). Manifestările constau în insomnie, obstrucție nazală, oboseală, mialgii, dificultăți de concentrare și artralгии (10).

VACCINURILE ANTI-COVID-19

Dezvoltarea vaccinurilor

Infecția naturală cu SARS-CoV-2 nu induce un răspuns umoral puternic care să prevină reinfecția (6). Scopul unui vaccin anti-COVID-19 este de a proteja individul împotriva bolii simptomatice (COVID-19) sau chiar împotriva infecției cu SARS-CoV-2 (2). Măsurile non-farmacologice de profilaxie a COVID-19 (distanțarea fizică, purtarea măștii și limitarea adunărilor publice) prezintă o eficiență limitată în conținerea pandemiei COVID-19 (3). Vaccinarea este cea mai eficientă strategie pentru profilaxia bolilor infecțioase în general, de aceea era esențială dezvoltarea unui vaccin care să limiteze consecințele infecției cu SARS-CoV-2 (3,5). La data de 5 iulie 2022 erau 198 de vaccinuri în stadiul de evaluare preclinică și 168 de vaccinuri în dezvoltare clinică, dintre care 61 evaluate în studii de fază 3 (10,12). Cel puțin 37 de vaccinuri au fost autorizate pentru utilizare cel puțin o țară (10). Studiile de fază 3 precum și datele din lumea reală arată că vaccinurile COVID-19 au redus dramatic numărul de forme severe de COVID-19 și mortalitatea prin această boală; totuși este posibilă infecția cu SARS-CoV-2 la indivizii complet vaccinați (6). Cu toate acestea, apariția de noi variante de virus diminuează imunitatea protectoare indusă de infecția naturală sau/și vaccinare (6).

De exemplu, în Africa de Sud, eficacitatea vaccinului BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) împotriva infecției cu varianta Omicron a fost de 70%, cu 20% mai mică față de eficacitatea față de tulpinile precedente (7). Administrarea a două doze de vaccin mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) a avut o eficacitate împotriva tulpinii Omicron de doar 30% la 14-90 de zile de la vaccinare (7). În schimb, vaccinurile cu mRNA specifice pentru tulpina Omicron nu induc anticorpi neutralizanți față de alte variante de îngrijorare ale SARS-CoV-2 (de exemplu, Delta); de aceea s-au dezvoltat vaccinurile bivalente cu mRNA (8).

Mecanismul de acțiune al vaccinurilor

Există cel puțin trei mecanisme prin care vaccinurile protejează față de infecția cu SARS-CoV-2: 1) inducerea de anticorpi care se leagă de virus (*binding antibodies*); 2) anticorpi neutralizanți; sau 3) limfocite T citotoxice (CD8+) (8). Anticorpii neutralizanți blochează intrarea virusului în celulă și pot reduce transmiterea infecției (8). Anticorpii care se leagă de virus și limfocitele citotoxice pot elimina virusul prin citotoxicitate mediată celular (8). În absența limfocitelor T CD8+ nu poate fi diminuată încărcătura virală pulmonară (8). Majoritatea vaccinurilor anti-COVID-19 utilizate în momentul actual au

ca și țintă proteina S (spike) cu scopul de a produce anticorpi neutralizanți și imunitate celulară (1,6). Anticorpii specifici de tip IgG orientați împotriva epitopilor conformaționali (nu secvențiali) ai proteinei S au capacitatea de a bloca atașarea SARS-CoV-2 de receptorul celulei gazde, adică de enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) (6). Mutațiile proteinei S, în special cele din regiunea RBD (*Receptor Binding Domain*) pot duce la creșterea afinității proteinei S față de receptorul ACE2 sau/și reducerea capacității neutralizante a serului de convalescent, implicit și a vaccinurilor care au drept țintă proteina S ancestrală (6).

Clasificarea vaccinurilor anti-SARS-CoV-2 – tipuri de vaccinuri

Există mai multe tipuri de vaccin anti-SARS-CoV-2 clasificate în două mari grupe: 1) vaccinuri cu componente ale virusului și 2) vaccinuri cu virus întreg (*Tablelul 1*) (2,3,12).

Tablelul 1. Clasificarea vaccinurilor anti-COVID-19
(adaptat după 2,3,12)

| |
|---|
| I. Vaccinuri cu componente ale virusului (<i>Component vaccines</i>) |
| A. Vaccinuri cu acizi nucleici |
| 1. Vaccinuri cu ADN |
| ▪ ZyCoV-D (Zydus Cadila, India) |
| 2. Vaccinuri cu ARN |
| ▪ BNT162b2/Comirnaty (Pfizer BioNTech, SUA/Germania) |
| ▪ mRNA-1273/Spikevax (Moderna, SUA) |
| ▪ CVnCoV (CureVac, Germania) |
| B. Vaccinuri subunitare |
| 1. Vaccinuri subunitare bazate pe proteine |
| ▪ NVX-CoV2373/Nuvaxovid (Novavax, SUA) |
| ▪ CHO cell (Anhui Zhifei, China) |
| ▪ CIGB 66 (CIGB, Cuba) |
| 2. Vaccinuri subunitare cu particule virus-like |
| ▪ CoVLP (Medicago/GSK, Canada) |
| C. Vaccinuri cu vector viral |
| 1. Vector viral nereplicativ |
| ▪ ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222/Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca, UK) |
| ▪ Ad26.COV2.S/Jcovden (Janssen/Johnson & Johnson, SUA) |
| ▪ Gam-COVID-Vac Sputnik V (Gamaleya Institute, Rusia) |
| ▪ Ad5-nCoV (CanSino, China) |
| 2. Vector viral replicativ |
| ▪ DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (Jiangsu Provincial Center for Disease – Prevention and Control/University of Hong Kong, China) |
| II. Vaccinuri cu virus întreg (<i>Whole virus vaccines</i>) |
| A. Vaccinuri cu virus întreg inactivat |
| ▪ CoronaVac (Sinovac, China) |
| ▪ BBIBP-CoV/HB02 (Covilo, Sinopharm, China) |
| ▪ Covaxin (Bharat Biotech, India) |
| B. Vaccinuri cu virus întreg viu atenuat |
| ▪ COVI-VAC (Codagenix/Serum Institute of India, India) |

VACCINURILE CU ACIZI NUCLEICI (ADN SAU ARN)

Conceptul vaccinurilor bazate pe acizi nucleici nu este deloc nou (a fost stabilit la începutul anilor 1990), dar pandemia COVID-19 a accelerat dezvoltarea acestora și a permis testarea lor pe grupe mai populaționale (1,2,5). Vaccinurile cu acizi nucleici nu conțin antigene, ci secvențe de acid nucleic (ADN sau ARN) care codifică proteine antigenice ale agentului infecțios (2).

Mecanismul de acțiune al unui vaccin cu acid nucleic este de a instrui celula gazdă cum să producă o proteină a agentului infecțios care să declanșeze un răspuns imunologic din partea gazdei (2,5). Pe lângă acidul nucleic, aceste tipuri de vaccin poate să includă vectori sau/și adjuvanți (5). Vaccinurile cu acizi nucleici posedă mai multe avantaje:

1. vaccinul poate fi modificat foarte ușor și relativ ieftin în funcție de varianta de virus circulantă; astfel poate fi controlat un val epidemic cauzat de o nouă variantă de virus (5);
2. datorită unicității componentei antigenice, fenomenul intensificare dependentă de anticorpi (*antibody-dependent enhancement*) este rar (5);
3. induce imunitate puternică și de durată, atât umorală cât și celulară (5);
4. nu pot să inducă boala la persoanele imunodeprimite (12).

Vaccinuri cu ADN

Vaccinurile cu ADN conțin material genetic al agentului patogen care prin integrare în nucleul gazdei va induce răspunsuri imunologice specifice (5,12). După inoculare, vaccinurile cu ADN induc activarea limfocitelor T cu producție secundară de anticorpi neutralizanți (12). Există în dezvoltare vaccinuri cu ADN care induc anticorpi împotriva diferitelor componente ale proteinei S virale (12). Pe lângă cele menționate mai sus, un alt avantaj al vaccinurilor cu ADN este faptul că moleculele de ADN dublu-catenar sunt mai stabile comparativ cu mARN-ul (păstrare mai puțin pretențioasă și mai îndelungată) (12).

Dintre dezavantajele lor menționăm:

1. ADN-ul administrat trebuie să pătrundă în nucleul celulei pentru a-și exercita efectul (în timp ce vaccinurile cu mARN trebuie să ajungă doar în citoplasmă) (2,5);
2. problemele legate de siguranță (efectele pătrunderii ADN-ului în nucleul celular și eventuala inducere de anticorpi anti-ADN (5);
3. în general sunt slab imunogene (2).

Vaccinuri cu ARN

Vaccinurile cu ARN conțin mARN sintetizat din ADN prin transcriptie *in vitro*, mARN împachetat într-un vector, care poate fi constituit din nanoparticule lipidice, transportori polimerici, protamină sau celule dendritice (5). mARN-ul care codifică antigenul vaccinal încapsulat de exemplu în nanoparticule lipidice pătrunde în celula gazdă prin endocitoză (1). Învelișul lipidic are rolul de a proteja mARN-ul în mediul extracelular după injectarea intramusculară și captarea lui de celulele gazdei (2,3). După injectare, mARN-ul va utiliza aparatul celular de translație proteică și va produce antigenul responsabil de inducerea răspunsului imunologic (1). Deci, după eliberarea din endozom, mARN-ul este tradus de-a lungul ribozomilor asociați cu reticulul endoplasmic (1). Deoarece procesul de translație are loc în citoplasmă, nu există riscul de integrare a materialului genetic vaccinal în genomul gazdei (2).

Proteina nou sintetizată (de exemplu, proteina S) este transportată în lumenul reticulului endoplasmic (1). Prin exocitoză proteina antigenică va fi exprimată la nivelul membranei plasmactice a celulei gazdă (1,13). Ca răspuns la această exprimare de scurtă durată a proteinei antigenice apar anticorpi neutralizanți și răspunsuri imunologice mediate celular (13). De asemenea, proteina antigenică este degradată și intră în căile complexului major de histocompatibilitate I și II (1). mARN-ul interacționează cu celulele dendritice și stimulează receptorii TLR7 (*toll-like receptor 7*) implicați în recunoașterea agenților patogeni și stimularea imunității în-născute (2). Vaccinurile cu mARN nu au nevoie de adjuvanți

și pot genera răspunsuri imunologice care implică limfocitele T citotoxice (CD8+) prin activarea căilor complexului major de histocompatibilitate I și II (2,12).

Avantajele vaccinurilor cu mARN sunt:

1. simple, relativ ieftine și potrivite pentru producția în masă, producție necesară vaccinării populației în condiții de pandemie (12);
2. profilul de siguranță mai bun comparativ cu vaccinurile bazate pe ADN deoarece procesul de translație se desfășoară în citosol și nu în nucleu, neinteracționând cu genomul gazdei (3);
3. eficacitatea și imunogenicitatea ridicată (5). Dezavantajul vaccinurilor cu ARN este stabilitatea scăzută a moleculei de mARN, vaccinul necesitând temperaturi de păstrare între -90°C și -15°C (5). Principalale două vaccinuri cu ARN sunt **BNT162b2** (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) și **mRNA-1273** (Spikevax, Moderna), aprobate pentru utilizare de urgență la începutul anului 2021 (5).

Vaccinurile subunitare

Administrarea în totalitate a agentului infecțios nu este neapărat necesară pentru stimularea sistemului imun în procesul vaccinării (12). Un antigen purificat al agentului infecțios (proteină, polizaharid, particulă *virus-like*) poate induce un răspuns imunologic eficient (12).

Vaccinuri subunitare cu proteine

Vaccinurile subunitare cu proteine utilizează o proteină antigenică a agentului infecțios (de exemplu, proteina S a SARS-CoV-2 produsă prin tehnologie recombinantă) necesară pentru inducerea unui răspuns imunologic protectiv (2,12). Sunt vaccinuri mai sigure comparativ cu cele care conțin agentul infecțios inactivat sau viu-atenuat și sunt bine tolerate (2,12).

Dezavantajul unui astfel de vaccin este că nu exprimă întreaga complexitate antigenică a agentului infecțios (2). Acest lucru ar putea induce un răspuns imunologic dezechilibrat cu un efect protectiv mai scăzut (2). Din acest motiv este necesară adăugarea unui *adjuvant* sau unui *conjugant* pentru creșterea imunogenității vaccinului (2,12). Vaccinurile proteice induc răspuns imunologic umoral prin apariția de anticorpi neutralizanți (12).

Vaccinuri cu particule virus-like

Acest tip de vaccinuri conțin particule *virus-like* care imită conformația particulei virale (virionului), dar sunt neinfecțioase deoarece nu conțin material genetic viral, având astfel un profil de siguranță ridicat (2,12). Această tehnologie a fost utilizată pentru producerea vaccinului antihepatitic B și vaccinului contra virusurilor papiloma umane (2). Vaccinurile cu particule *virus-like* constau în proteine virale structurale auto-asamblate care mimează conformația virionului, făcându-le imunogene și stimulând producția anticorpilor neutralizanți prin interacțiunea cu limfocitele B (2).

Dezavantajele constau în: imunogenicitatea scăzută și proces de fabricație variabil (12).

Vaccinuri cu vector viral

Un vaccin cu vector viral este un vaccin care utilizează un virus pe post de vector pentru a furniza material genetic (ADN), care poate fi transcris de celulele gazdă în mARN, mARN care

va codifica o proteină antigenică pentru a induce un răspuns imun (2,3,12). Vaccinurile cu vector viral nu conțin antigenele agentului infecțios împotriva căruia se face vaccinarea; conțin gena care codifică antigenul/antigenele de interes (2). Aceste vaccinuri pot furniza unul sau mai multe antigene (12) și sunt formate dintr-un virus vector (adenovirus, adeno-asociat virus, poxvirus, lentivirus) inofensiv pentru celulele gazdei (2,3). Vectorul viral poate fi replicativ sau non-replicativ (12). Vectorul viral, conținând gena care codifică antigenul de interes, pătrunde în citosolul celei gazdă prin endocitoză (1). Capsida migrează în nucleul celular, ADN-ul este transcris în mRNA, care este ulterior translaționat la nivelul ribozomilor asociați cu reticulul endoplasmic în proteina specifică (1). Proteina rezultată (de exemplu, proteina S) este transportată în lumenul reticulului endoplasmic și apoi exprimată la nivelul membranei celulare generând răspunsurile imunologice (1). Răspunsul imunologic la aceste vaccinuri implică, pe lângă imunitatea dobândită și imunitatea înăscută (1,2). Vaccinurile cu vector viral induc anticorpi neutralizanți, anticorpi care leagă virusul (*binding antibodies*), răspunsuri imunologice mediate de limfocitele T CD4+ (helper) și de cele CD8+ (citotoxice) (1,12). Răspunsul imunologic secundar administrării acestor vaccinuri este mai puternic comparativ cu cel indus de vaccinurile cu componente proteice (3). Dezavantajul vaccinurilor cu vector viral constă în faptul că gazda ar putea prezenta deja imunitate împotriva vectorului viral, prin expunere anterioară, și astfel să scadă imunogenicitatea vaccinului (2).

VACCINURILE CU VIRUS ÎNTREG

Vaccinuri cu virus inactivat

Vaccinurile de acest tip conțin agentul infecțios în întregime (întregul virion) în stare inactivată, astfel încât acesta nu se poate replica (2,12). În acest mod, vaccinul conține toate componentele antigenice ale agentului infecțios (12). Avantajul principal vaccinurilor cu virus inactivat este siguranța mai mare comparativ cu cele cu agent infecțios viu atenuat (3,12). Dezavantajele constau în: 1) nu induc întotdeauna un răspuns imunologic puternic și de durată (comparativ cu vaccinurile cu agent infecțios atenuat) (2,12), din acest motiv de multe ori sunt necesare doze multiple, rapeluri sau adăugarea unui adjuvant (2,3); 2) induc, în general, doar răspuns imun umoral (2,5); 3) inactivarea virusului (chimică, termică sau prin iradiere) poate altera epitopii agentului infecțios cu scăderea imunogenității vaccinului (2,3,12); 4) vaccinurile inactivate anti-COVID-19 pot să inducă leziuni pulmonare datorită „furtunii” eozinofile (12). Din cauza acestor dezavantaje, dezvoltarea de vaccinuri inactivate anti-COVID-19 nu este o abordare atrăgătoare, în acest moment fiind doar în faza I de dezvoltare (12).

Vaccinuri cu virus viu atenuat

În acest tip de vaccinuri, agentul infecțios este viu, dar cu patogenitate/virulență atenuată (2,3). Administrarea vaccinurilor vii atenuate simulează infecția naturală (3). Avantajele principale constau în: 1) în general, induc răspunsuri imunologice celulare și umorale (inclusiv memorie imunologică) (2,3,12); 2) sunt puternic imunogene (12). Dezavantajele sunt: 1) agentul infecțios conținut în vaccin se poate înmulți/replica necontrolat la indivizii cu imunodeficiență, aceste vaccinuri fiind contraindicate la imunodeprimați (2,3); 2) sunt, în general, mai reactogene (3).

Din cele cinci vaccinuri anti-COVID-19 care figurează pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDM), trei produse sunt înregistrate pentru utilizare la copil, și anume: **BNT162b2** (Comirnaty, Pfizer/BioNTech), **mRNA-1273** (Spikevax, Moderna) și **NVX-CoV2373** (Nuvaxovid, Novavax); vaccinurile **ChAdOx1-S** (Vaxzevria, Oxford/AstraZeneca) și **Ad26.CoV2.S** (Jcovden, Janssen/Johnson & Johnson) nu sunt aprobate pentru utilizare la indivizi sub 18 ani.

BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer)

Vaccinul BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BioNTech), aprobat pentru utilizare în 112 țări, este un vaccin anti-COVID-19 cu mRNA (12).

Compoziție

În funcție de valențele conținute există în prezent trei tipuri de vaccin BNT162b2: 1) monovalent Original; 2) bivalent Original/Omicron BA.1; 3) bivalent Original/Omicron BA.4-5 (14). Vaccinurile **BNT162b2 monovalent** (Comirnaty Original) conțin 3 μg, 10 μg sau 30 μg tozinameran/doză, încorporat în nanoparticule lipidice (14). Tozinameranul este un mRNA monocatenar produs din ADN care codifică glicoproteina spike (proteina S) a virusului SARS-CoV-2 (tulpina originală, ancestrală) (14). mRNA-ul este modificat pentru a produce o proteină S stabilă (cu două mutații stabilizatoare) într-o conformație antigenică în stadiul proteinei de dinaintea fuziunii cu celula umană (13). Nanoparticulele lipidice previn degradarea mRNA-ului și îl eliberează în celulele gazdă după injecția intramusculară (1,13). Vaccinul **BNT162b2 bivalent Original/Omicron BA.1** conține 15 μg tozinameran și 15 μg riltozinameran/doză, încorporate în nanoparticule lipidice (14). Riltozinameranul este un mRNA monocatenar produs din ADN-ul viral care codifică glicoproteina spike (proteina S) a virusului SARS-CoV-2 (tulpina Omicron BA.1) (14). Vaccinul **BNT162b2 bivalent Original/Omicron BA.4-5** conține 15 μg tozinameran și 15 μg famtozinameran/doză sau 5 μg tozinameran și 5 μg famtozinameran/doză, încorporate în nanoparticule lipidice (14). Famtozinameranul este un mRNA monocatenar produs din ADN-ul viral care codifică glicoproteina spike (proteina S) a virusului SARS-CoV-2 (tulpina Omicron BA.4-5) (14).

Mecanism de acțiune

mRNA-ul injectat în organismul gazdă duce la expresia tranzitorie a antigenului S a SARS-CoV-2. mRNA-ul codifică proteina S completă, dar cu două mutații punctiforme. Cele două mutații blochează proteina S într-o conformație antigenică din stadiul de dinaintea fuziunii cu celula gazdă (stadiul prefuziune). Vaccinul BNT162b2 induce atât producția de anticorpi neutralizanți, cât și un răspuns imun celular împotriva proteinei S (14). Ținta acestor răspunsuri imune este porțiune RBD (*Region Binding Domain*) a proteinei S (12). Scopul vaccinurilor bivalente este de a extinde spectrul vaccinului pentru acoperirea variantelor circulate actuale, adică Omicron (15).

Păstrare. Indicații. Administrare

Detaliile despre păstrarea, indicațiile și administrarea vaccinului BNT162b2 sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2. Vaccinul BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BioNTech): păstrare, indicații, administrare
(adaptat după 14)

| | Monovalent | | | Bivalent | | |
|-------------------------------------|---|--------------|--|--|------------------|------------------|
| | Tulpina originală (ancestrală) | | | Original/ BA.1 | Original/ BA.4-5 | Original/ BA.4-5 |
| Cantitate/doză | 30 µg | 10 µg | 3 µg | 15 µg/15 µg | 15 µg/15 µg | 5 µg/5 µg |
| Păstrare | 18 luni la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C* | | | | | |
| Indicație | Imunizarea activă pentru prevenirea COVID-19 | | | Indivizii care au fost deja vaccinați (cel puțin seria primară) împotriva COVID-19 | | |
| Vârsta | ≥12 ani | 5-11 ani | 6 luni-4 ani | ≥12 ani | ≥12 ani | 5-11 ani |
| Vaccinarea primară | 2 doze | 2 doze | 3 doze | -*** | -*** | -*** |
| Doza 1 | 30 µg | 10 µg | 3 µg | - | - | - |
| Interval doza 1-2 | 3 săpt. | 3 săpt. | 3 săpt. | - | - | - |
| Doza 2 | 30 µg | 10 µg | 3 µg | - | - | - |
| Interval doza 2-3 | min. 4 săpt. | min. 4 săpt. | min. 8 săpt. | - | - | - |
| Doza 3 | 30 µg** | 10 µg** | 3 µg | - | - | - |
| Interval doza 3-booster | min. 3 luni | min. 6 luni | - | min. 3 luni | min. 3 luni | min. 3 luni |
| Booster (rapel) | 30 µg | 10 µg | - | 15 µg/15 µg | 15 µg/15 µg | 5 µg/5 µg |
| Cale de administrare | Intramuscular | | | | | |
| Loc preferat de administrare | M. deltoid | M. deltoid | 6-11 luni: regiunea antero-laterală a coapsei 1-4 ani: m. deltoid | M. deltoid | M. deltoid | M. deltoid |

*pentru detalii vezi „Rezumatul caracteristicilor produsului” (14); **la imunocompromiși sever; ***vaccinarea primară s-a realizat cu vaccinul monovalent

Tabelul 3. Eficacitatea vaccinului BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) la copii (adaptat după 14-16)

| Referință | RCP (14,16) | RCP (14,17), Walter (16) | RCP (14) |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Perioada de recrutare | 15 oct. 2020-21 ian. 2021 | 7-19 iun. 2021 | ?-17 iun. 2022 |
| Tulpina circulantă | ? | ? | Omicron BA.1 |
| Vârsta (ani) | 12-15 | 5-11 | 0,5-4 |
| Vaccin | Monovalent | Monovalent | Monovalent |
| Nr. doze | 2 | 2 | 3 |
| Cazuri | 0/1005 față de 16/978 | 3/1305 față de 16/663 | 13/873 față de 21/381 |
| Eficacitate (II 95%) | 100% (75,3-100,0) | 90,7% (67,7-98,3) | 73,2% (43,8-87,6) |

RCP - rezumatul caracteristicilor produsului

Eficacitate la copii

Eficacitatea vaccinului BNT162b2 la copii variază de la valori de 100% (în perioada circulației tulpinii Delta) scăzând la valori de 73,2% la copii de 6 luni-4 ani în perioada când tulpina Omicron BA.1 era dominantă (Tabelul 3) (14,16). Eficacitatea dozei booster (rapel) de vaccin BNT162b2 bivalent (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) la grupele de vârstă 5-11 ani și ≥12 ani este dedusă din imunogenitatea vaccinului bivalent Original/Omicron BA.1 la persoanele cu vârsta de 55 de ani și peste (14). Protecția maximă indusă de vaccin începe la șapte zile de la doza a doua din seria primară (grupele de vârstă 5-11 ani și ≥12 ani), respectiv șapte zile de la doza a treia din vaccinarea primară (grupa de vârstă 6 luni-4 ani) (14). Durata protecției nu este definită (14).

Imunogenicitate

Vaccinul BNT162b2 induce apariția de anticorpi neutralizanți (răspuns bazat pe limfocite B), precum și răspunsuri imune celulare prin limfocite T citotoxice (CD8+) și limfocite T helper (CD4+) de tip Th1 (12,13). De remarcat că anticorpii IgG induși de vaccinul BNT162b2 posedă o aviditate mai mare față de regiunea RBD a proteinei S mutante comparativ cu cei induși de infecția naturală (6). Stimularea răspunsului imunitar înăscut rămâne de studiat (13). Există mai multe studii care au evaluat imunogenitatea vaccinului BNT162b2 la copii (Tabelul 4). Criteriile de noninferioritate imunogenă

au fost îndeplinite pentru grupele de vârstă 12-15 ani, 5-11 ani și 0,5-4 ani, față de grupa 16-25 de ani (14,16,17). Raportul peste 1 ale raportului titrului de anticorpi (cu limita inferioară a intervalului de încredere 95% de peste 1), arată un răspuns imunogen mai puternic din partea grupelor de vârstă 12-15 ani, 5-11 ani și 0,5-4 ani comparativ cu indivizii 16-25 ani (16). Vaccinurile BNT162b2 bivalente (Original/Omicron BA.1 și Original/Omicron BA.4-5) extind răspunsul imun și împotriva variantelor Omicron aflate în prezent în circulație (15).

Siguranță

Siguranța vaccinului BNT162b2 a fost evaluată în mai multe studii randomizate controlate, precum și în supravegherea postmarketing, vaccinurile anti-COVID-19 fiind sub cea mai atentă supraveghere din istoria vaccinologiei. Profilul de siguranță al vaccinului BNT162b2 la grupa de vârstă 12-15 ani este similar cu grupa de vârstă ≥16 ani (14). Cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la locul injecției (>90%), oboseală și cefalee (>70%), mialgii și frison (>40%), artralgie și febră (>20%) (14). Reacțiile locale și sistemice au fost în general ușoare sau medii și au durat 1-2 zile (14). În general reacțiile sistemice au fost mai frecvente după doza a doua față de prima doză (14). Nu s-au constatat diferențe de reactogenitate între indivizii care au fost SARS-CoV-2 pozitivi la inițierea vaccinării față de cei care au fost negativi (16).

Tabelul 4. Imunogenicitatea vaccinului BNT162b2 la copii (adaptat după 14-16)

| Referință | RCP (14,16) | RCP (14,17), Walter (16) | RCP (14) | RCP (14) | RCP (14) |
|-------------------------|------------------|--------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Vârsta (ani) | 12-15/16-25 | 5-11/16-25 | 5-11/5-11 | 2-4/16-25 | 0,5-1,9/16-25 |
| N | 190/170 | 264/253 | 67/96 | 143/170 | 82/170 |
| Vaccin | Monovalent | Monovalent | Monovalent | Monovalent | Monovalent |
| Nr. doze | 2/2 | 2/2 | 2+1 (booster)/2 | 3/2 | 3/2 |
| Titru anticorpi* | 1283,0/730,8 | 1197,6/1146,5 | 2720,9/1253,9 | 1535,2/1180 | 1406,5/1180,0 |
| Raport titru anticorpi* | 1,76 (1,47-2,10) | 1,04 (0,93-1,18) | 2,17** (1,76-2,68) | 1,30 (1,13-1,50) | 1,19 (1,00-1,42) |

*titru anticorpi neutralizanți 50% la o lună de la doza a doua (la grupele de vârstă 12-15 și 16-25 ani) sau doza a treia (la grupa de vârstă 0,5-4 ani)

**titru anticorpi neutralizanți 50% la o lună după doza booster/titru anticorpi neutralizanți la o lună după doza a doua din seria primară

La grupa de vârstă de ≥ 16 ani, doza booster nu a modificat profilul de siguranță a vaccinului BNT162b2, prevalența unor reacții adverse fiind chiar mai mică comparativ cu cea după doza a doua; nu s-au identificat reacții adverse de tip nou (14).

Profilul de siguranță a vaccinului BNT162b2 a fost similar la grupa de vârstă 5-11 ani comparativ cu indivizii de ≥ 16 ani, reacțiile fiind în general ușoare și medii și durând 1-2 zile (14). Prevalența adenopatiei a fost de 0,9% în lotul vaccinat față de 0,1% în lotul placebo (14). Administrarea unei doze booster la această categorie de vârstă (5-11 ani) nu a modificat profilul de siguranță a vaccinului (14).

La grupa de vârstă 2-4 ani după trei doze cele mai frecvente reacții adverse au fost durerea la locul injecției (>40%), oboseala (>40%), eritemul la locul injecției (>10%) și febra (>10%) (14). La categoria de vârstă 6-23 de luni reacțiile adverse cele mai frecvente au fost iritabilitatea (>60%), somnolența (>40%), inapetența (>30%), sensibilitatea la locul injecției (>20%), eritemul la locul injecției (>10%) și febra (>10%) (14).

Vaccinul BNT162b2 bivalent Original/Omicron BA.1 utilizat ca a patra doză, nu a avut un profil de siguranță diferit față de dozele anterioare (14). Siguranța vaccinului BNT162b2 bivalent Original/Omicron BA.4-5 este extrapolată din datele obținute după doza booster de BNT162b2 monovalent și bivalent Original/Omicron BA.1 (14).

Vaccinarea cu BNT162b2 crește riscul de miocardită/pericardită (14). Această reacție adversă apare, în general, în primele 14 de la vaccinare, este mai frecventă după doza a doua de vaccin și la tinerii de sex masculin (14). Două studii europene au relevat o incidență a miocarditei legată de a doua doză de vaccin de 0,265 la 10.000 de cazuri la tinerii de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani, respectiv 0,56 al 10.000 de cazuri la grupa de vârstă 16-24 de ani (14). Datele existente arată un risc mai mic de miocardită la copiii de 5-11 ani față de cei cu vârste între 12 și 17 ani (14).

mRNA-1273 (Spikevax, Moderna)

Vaccinul mRNA-1273 (Spikevax, Moderna), aprobat în prezent în 79 de țări, este un vaccin anti-COVID-19 cu mRNA (12).

Compoziție

În funcție de valențele conținute există în prezent trei tipuri de vaccin mRNA-1273: 1) monovalent Original; 2) bivalent Original/Omicron BA.1; 3) bivalent Original/Omicron BA.4-5 (18). Vaccinurile **mRNA-1273 mono-valente** (Spikevax Original) conțin 25 μg , 50 μg sau 100 μg *elasomeran*/doză, încorporat în nanoparticule lipidice (18). *Elasomeranul* este un mRNA monocatenar produs

din ADN care codifică glicoproteina spike (proteina S) a virusului SARS-CoV-2 (tulpina originală, ancestrală) (18). mRNA-ul modificat codifică întreaga secvență a proteinei S virale, dar cu două mutații care stabilizează proteina S într-o conformație antigenică, prefuziune (1). Vaccinurile **mRNA-1273 bivalente Original/Omicron BA.1** (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) conțin 25 μg *elasomeran* și 25 μg *imelasomeran*/doză sau 12,5 μg *elasomeran* și 12,5 μg *imelasomeran*/doză (18).

Imelasomeranul este un mRNA produs de ADN care codifică glicoproteina spike (proteina S) a tulpinii Omicron BA.1 a virusului SARS-CoV-2 (18). Vaccinul **mRNA-1273 bivalent Original/Omicron BA.4-5** (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) conțin 2 μg *elasomeran* și 25 μg *davesomeran*/doză (18). *Davesomeranul* este un mRNA produs de ADN care codifică glicoproteina spike (proteina S) a tulpinii Omicron BA.4-5 a virusului SARS-CoV-2 (18). Proteinele S ale variantelor BA.4 și BA.5 ale virusului SARS-CoV-2 sunt identice (18).

Mecanism de acțiune

După administrarea intramusculară a *elasomeranului*, vasele limfatice preiau nanoparticulele lipidice cu *elasomeran*, le transportă spre celulele din ganglionii limfatici, care vor sintetiza proteina S virală (18). mRNA-ul nu pătrunde în nucleul celular și nici nu interacționează cu genomul celulei gazdă, este nereplicativ și este exprimat în mod tranzitoriu în special de celulele dendritice și macrofagele sinusurilor subcapsulare ale ganglionilor limfatici (18). Proteina S este recunoscută de celulele sistemului imunitar ca antigen străin (18). Acest fenomen stimulează răspunsuri imunologice mediate de limfocitele T și B, răspunsuri care generează sinteza de anticorpi neutralizanți care protejează împotriva COVID-19 (18). Scopul vaccinurilor bivalente este de a extinde spectrul vaccinului pentru acoperirea variantelor circulante actuale, adică Omicron (15).

Păstrare. Indicații. Administrare

Detaliile despre păstrarea, indicațiile și administrarea vaccinului BNT162b2 sunt prezentate în *tabelul 5*.

Eficacitate la copii

Eficacitatea vaccinului mRNA-1273 la copii variază de la valori de 36,8% (vaccinul cu varianta originală utilizat în perioada circulației variantei Omicron) până 93,3% (*Tabelul 6*) (18,20-22). Protecția maximă indusă de vaccin începe la 14 zile de la doza a doua din seria primară (18). Durata protecției nu este definită (18).

Tabelul 5. Păstrarea, indicațiile și administrarea vaccinului mRNA-1273 (adaptat după 18)

| | Monovalent | | | Bivalent | | |
|-------------------------------------|---|--------------|--|--|------------------|------------------|
| | Tulpina originală | | | Original/ BA.1 | Original/ BA.4-5 | Original/ BA.4-5 |
| Cantitate/doză | 100 µg | 50 µg | 25 µg | 25 µg/25 µg | 12,5 µg/12,5 µg | 25 µg/25 µg |
| Păstrare | 9 luni la temperaturi cuprinse între -50°C și -15°C | | | | | |
| Indicație | Imunizarea activă pentru prevenirea COVID-19 | | | Indivizii care au fost deja vaccinați (cel puțin seria primară) împotriva COVID-19 | | |
| Vârsta | ≥12 ani | 6-11 ani | 6 luni-5 ani | ≥12 ani | ≥6 ani | ≥12 ani |
| Vaccinarea primară | 2 doze | 2 doze | 3 doze | _*** | _*** | _*** |
| Doza 1 | 100 µg | 50 µg | | - | - | - |
| Interval | 4 săpt. | 4 săpt. | 4 săpt. | - | - | - |
| Doza 2 | 100 µg | 50 µg | | - | - | - |
| Interval | min. 4 săpt. | min. 4 săpt. | min. 4 săpt. | - | - | - |
| Doza 3 | 100 µg* | 50 µg* | 25 µg* | - | - | - |
| Interval | min. 3 luni | min. 6 luni | - | min. 3 luni | min. 3 luni | min. 3 luni |
| Booster (rapel) | 50 µg** | 25 µg** | - | 25 µg/25 µg | 12,5 µg/12,5 µg | 25 µg/25 µg |
| Cale de administrare | Intramuscular | | | | | |
| Loc preferat de administrare | M. deltoid | M. deltoid | Sugari și copii mici: regiunea antero-laterală a coapsei Restul: m. deltoid | M. deltoid | M. deltoid | M. deltoid |

*la imunocompromiși sever; **nu se mai recomandă ca booster (înlocuite de vaccinurile bivalente) (19); ***vaccinarea primară s-a realizat cu vaccinul monovalent

Tabelul 6. Eficacitatea vaccinului mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) la copii (adaptat după 18,20-22)

| Referință | Ali (20) | Creech (21) | Anderson (22) |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------|---|
| Perioada de recrutare | 9 dec. 2020-28 feb. 2021 | Mar. 2021-aug. 2021* | Apr. 2021-iun. 2021** |
| N | 3.732 | 4.016 | 6.403 |
| Vârsta (ani) | 12-17 | 6-11 | 0,5-5 |
| Vaccin | 100 µg | | 25 µg |
| Nr. doze | 2 | 2 | 2 |
| Eficacitate, % (II 95%) | | | |
| COVID-19 | 93,3 (47,9-99,9) | 88,0 (70,0-95,8) | 36,8 (12,5-54,0) *** 50,6 (21,4-68,6) **** |
| Infecție SARS-CoV-2 | 55,7% (16,8-76,4) | 74,0% (57,9-84,1) | ? |

*Delta era tulpina circulantă dominantă; **Omicron (B.1.1.529) era tulpina circulantă dominantă (subvariantele BA.1 și BA.1.1); ***Copii 2-5 ani; ****Copii 6-23 luni

Tabelul 7. Imunogenicitatea vaccinului mRNA-1273 (Spikevax, Moderna) la copii (adaptat după 18,20-22)

| Referință | Ali, 2022 (20) | RCP (18) | Creech (21) | RCP (18) | Anderson (22) |
|-------------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| Vârsta (ani) | 12-17/18-25 | 12-17/18-25 | 6-11/18-25 | 6-11/18-25 | 0,5-5 / |
| Vaccin | 100 µg | | 50 µg | 25 µg | |
| Nr. doze | 2 | 2+1 (booster) | 2 | 2+1 (booster) | |
| Raport titru anticorpi | 1,08 (0,94-1,24) | 5,1 (4,5-5,8) | 1,2 (1,1-1,4) | 4,2 (3,5-5,0) | 1,0 (0,9-1,2)* 1,3 (1,1-1,5)** |

*grupa de vârstă 2-5 ani/18-25 ani; **grupa de vârstă 6-23 luni/18-25 ani

Imunogenicitate la copii

Vaccinarea cu mRNA-1273 induce apariția anticorpiilor neutralizanti și răspunsuri imunologice de tip CD4+; în schimb răspunsurile de tip CD8+ s-au înregistrat numai după doza de 100 µg (13). Criteriile de noninferioritate imunogenetică au fost îndeplinite pentru grupele de vârstă 12-17 ani, seria primară 20, 12-17 ani, booster 18, 6-11 ani, seria primară 21 și 6-11 ani, booster (Tabelul 7) (18). La grupa de vârstă 6 luni-5 ani, administrarea a două doze de mRNA-1273 a indus un răspuns serologic puternic față de tulpina SARS-CoV-2 ancestrală, dar și față de tulpinile B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) și Omicron (22).

Siguranță

Siguranța pediatrică a vaccinului mRNA-1273 a fost evaluată în studii randomizate controlate care au inclus 14.116 de copii (18). În plus, vaccinul este supus unei monitorizări

postmarketing foarte atente (18). La adolescenții de 12-17 ani (n=2.486), cele mai frecvente reacții adverse solicitate au fost durerea la locul de injecție (93,1% după prima doză și 92,4% după a doua doză), cefaleea (44,6% și 70,2%) și oboseala (47,9% și 67,8%) (20). De menționat că aceste reacții adverse s-au întâlnit și în grupul placebo, dar prevalența lor a fost mai mică (20). Durata medie a reacțiilor adverse locale și sistemice a fost de aproximativ patru zile (20). Nu s-au constat evenimente adverse serioase (20). Administrarea unei doze booster la grupa de vârstă 12-17 ani nu a modificat profilul de siguranță a vaccinului mRNA-1273, nedescrindându-se noi tipuri de reacții adverse (18).

La grupa de vârstă 6-11 ani reacțiile locale s-au înregistrat în proporție de 94% după prima doză și 95% după a doua doză, majoritatea fiind ușoare și medii (21). Prevalența reacțiilor locale a fost similară cu cea întâlnită la adulții tineri (18-25 de ani) (21). Reacțiile adverse sistemice s-au constat

în proporții relativ egale între grupul vaccinal și cel placebo (58% față de 52%) după prima doză; în schimb după doza a doua reacțiile sistemice au fost semnificativ mai frecvente în grupul vaccinal față de placebo (78% față de 50%), cele mai frecvente fiind cefaleea și oboseala (21). Majoritatea reacțiilor adverse sistemice au fost de grad mic sau mediu (21). Prevalența reacțiilor adverse sistemice a fost mai mică comparativ cu adulții tineri (18-25 de ani) (21). Evenimentele adverse întâlnite la lotul vaccinal (apendicită, celulită, celulită orbitară) au fost considerate ca neavând legătură cu vaccinul (21). Doza **booster** administrată la copiii de 6-11 ani nu a modificat profilul de siguranță al vaccinului (18).

Într-un studiu efectuat pe copiii cu vârsta **între 6 luni și 5 ani** reacțiile adverse au fost cele cunoscute de la celelalte categorii de vârstă, fără să se identifice noi probleme de siguranță (22).

Vaccinarea cu mRNA-1273 crește riscul de **miocardită** (18). Această reacție adversă apare în general în primele 14 de la vaccinare, este mai frecventă după doza a doua de vaccin și la tinerii de sex masculin (18). Două studii europene au relevat o incidență a miocarditei legată de a doua doză de vaccin mRNA-1273 de 1,316 la 10.000 de cazuri la tinerii de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani, respectiv 1,88 la 10.000 de cazuri la grupa de vârstă 16-24 de ani (18).

NVX-CoV2373 (Nuvaxovid, Novavax)

NVX-CoV2373 (Nuvaxovid, Novavax) este un vaccin cu proteină S recombinantă (23). Profilul de siguranță favorabil, precum și păstrarea la temperaturi de 2-8°C îl fac o opțiune atractivă în vaccinarea anti-COVID-19 (23).

Compoziție

Vaccinul conține proteină S întreagă cu două substituții de prolină (K986P și V987P), precum și trei mutații la locul de clivaj al proteinei S (R682Q, R683Q, R685Q) (1). Mutațiile cresc stabilitatea proteinei S în stadiul de prefuziune (24). Vaccinul este adjuvantat cu Matrix-M, ce conține fracțiunea A și fracțiunea C, adică saponine din *Quillaja saponaria* (24).

Mecanism de acțiune

Injectarea proteinei S în organismul gazdei induce răspunsuri imunologice mediate de limfocitele B și T (24). Adăugarea adjuvantului facilitează activarea celulelor sistemului imunitar (24).

Indicații. Păstrare. Administrare

Vaccinul NVX-CoV2373 este indicat pentru profilaxia COVID-19 la adulți și copii ≥ 12 ani (vaccinarea primară) (24). Vaccinul se poate păstra la temperaturi de 2-8°C timp de nouă luni (24). NVX-CoV2373 se administrează intramuscular (preferabil în mușchiul deltoid), în două doze separate de un interval de trei săptămâni (*vaccinarea primară*) (24). Doza *booster* este aprobată, în acest moment, doar pentru indivizii cu vârsta ≥ 18 ani, la aproximativ șase luni de la încheierea vaccinării primare (24).

Eficacitate la adolescenți

Eficacitatea NVX-CoV2373 la adolescenți a fost demonstrată într-un studiu de fază 3, randomizat, placebo-controlat (studiul 2019nCoV-301) (23). Între 26 aprilie 2021 și 5 iunie

2022, au fost incluși 2.247 de adolescenți între 12 și 18 ani (23). Eficacitatea vaccinală a fost de 79,5% (II 95%=46,8-92,1) (23). Toate cazurile, din ambele loturi (vaccinal și placebo) de COVID-19 au fost ușoare, astfel nu s-a putut stabili eficacitatea vaccinală față de formele medii sau severe de COVID-19 (23). Toate tulpinile secvențiate au fost identificate ca variantă Delta, această variantă de virusului fiind cea predominantă în circulație în momentul efectuării studiului, tulpină înlocuită ulterior de varianta Omicron (23,24). Totuși analiza răspunsurilor imunologice împotriva subvariantelor de Omicron susțin eficacitatea probabilă împotriva variantelor circulante actuale de SARS-CoV-2 (23). Protecția deplină oferită de vaccinare apare la șapte zile de la doza a doua, în timp ce durata protecției nu este stabilită (24).

Imunogenicitate

Raportul mediilor geometrice a titrurilor de anticorpi după vaccinare cu două doze de NVX-CoV2373 a fost de 1,5 (II 95%=1,3-1,7), arătând un răspuns imunologic mai puternic a adolescenților (12-17 ani) în comparație cu adulții tineri (18-25 de ani) (23,24). Analizele imunologice au demonstrat niveluri înalte de anticorpi împotriva mai multor variante de proteină S (Alfa, Beta, Delta, Gama, Mu), inclusiv cea a subvariantelor Omicron a SARS-CoV-2 (BA.1, BA.2 și BA.5) (23). S-a demonstrat că vaccinul induce răspuns imunologic mediat de limfocitele T CD4+ (T helper), limfocitele T CD8+ (T citotoxice), limfocitele T CD4+ helper foliculare și limfocitele B antigen-specifice din centrele germinative splenice (1,13). În plus, vaccinul a indus răspunsuri imunologice care au depășit pe cele constatate la convalescenții de COVID-19 (6).

Siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ale vaccinului NVX-CoV2373 au fost sensibilitate la locul injectării (71%), durere la locul injectării (67%), cefalee (63%), mialgie (57%), oboseală (54%), stare de rău (43%), greață sau vărsături (23%), artralgie (19%) și febră (17%) (24). Febra a fost observată mai frecvent la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu adulții, frecvența fiind maximă după a doua doză la adolescenți (24). Reacțiile adverse au fost de obicei ușoare sau medii ca severitate, cu o durată medie mai mică sau egală cu două zile pentru reacțiile locale și mai mică sau egală cu o zi pentru reacțiile sistemice (24). Nu s-au înregistrat episoade de anafilaxie, sindrom Guillain-Barré, sindrom tromboză cu trombocitopenie sau miocardită/pericardită în studiul efectuat pe adolescenți (23).

Vaccinarea cu NVX-CoV2373 crește riscul de **miocardită/pericardită** (24). Această reacție adversă apare în general în primele 14 de la vaccinare (24). Incidența acestei reacții adverse nu poate fi estimată din datele actuale (24).

DE CE TREBUIE VACCINAȚI COPIII?

Argumentele împotriva vaccinării copiilor pentru prevenirea COVID-19 sunt: 1) copiii fac forme mai ușoare de COVID-19 comparativ cu adulții (11,17); 2) copiii transmit mai rar COVID-19 (11). În schimb sunt mult mai multe argumente pentru vaccinarea copiilor: 1) totuși sunt posibile formele severe de COVID-19 la copil (17); 2) copiii pot să facă complicații pe termen lung (17); 3) sindromul inflamator

multisistemic se întâlnește la copii (17); 4) odată cu apariția noilor subvariante de Omicron, copiii școlari reprezintă un procent important din cazurile de COVID-19 (17); 5) la fel, cu apariția subvariantelor de Omicron, copiii joacă un rol important în ceea ce privește transmiterea bolii în familii și școli (11,17); 6) copiii sunt cei mai afectați de măsurile impuse de pandemie (întreruperea învățământului, afectarea negativă a dezvoltării sociale și emoționale prin izolarea la domiciliu (11,17); 7) implementarea măsurilor fizice (de ex., purtarea măștii) este mai dificilă la copil (11); 8) imunitatea înăscută nu este suficient de puternică la copil pentru a bloca invazia noilor variante de SARS-CoV-2, care poate fi explicația creșterii incidenței COVID-19 la copii în valurile 3 și 4 ale pandemiei (11).

Din aceste motive, cu excepția celor care prezintă alergii severe la componentele vaccinului, copiii trebuie incluși în programele de imunizare, vaccinarea fiind considerată una din cele mai eficiente metode de limitare a pandemiei COVID-19 (11). ■

Bibliografie

1. Noor R, Shareen S, Billah M. COVID-19 vaccines: their effectiveness against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its emerging variants. *Bull Natl Res Cent* 2022;46:96
2. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;12:CD015477
3. Elmancy L, Alkhatib H, Daou A. SARS-CoV-2: An analysis of the vaccine candidates tested in combatting and eliminating the COVID-19 virus. *Vaccines* 2022;10:2086
4. Hoteit R, Yassine HM. Biological properties of SARS-CoV-2 variants: epidemiological impact and clinical consequences. *Vaccines* 2022;10:919
5. Liu Y, Ye Q. Nucleic acid vaccines against SARS-CoV-2. *Vaccines* 2022;10:1849
6. Zhang HP, Sun YL, Wang YF, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy* 2022; Online ahead of print
7. Bian L, Liu J, Gao F, et al. Research progress on vaccine efficacy against SARS-CoV-2 variants of concern. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2022;18:2057161
8. Shen K-Y, Yang C-H, Chen C-T, et al. Omicron-specific mRNA vaccine induced cross-protective immunity against ancestral SARS-CoV-2 infection with low neutralizing antibodies. *J Med Virol* 2022; Online ahead of print
9. Tian D, Nie W, Sun Y, Ye Q. The epidemiological features of the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.5 and its evasion of the neutralizing activity of vaccination and prior infection. *Vaccines* 2022;10:1699
10. Fergie J, Moran MM, Cane A, Pather S, Türeci, Srivastava A. COVID-19 epidemiology, immunity, and vaccine development in children: a review. *Vaccines* 2022;10:2039
11. Zhang M, Zhang P, Liang Y, et al. A systematic review of current status and challenges of vaccinating children against SARS-CoV-2. *J Infect Public Health* 2022;15:1212-24
12. Kumar S, Basu M, Ghosh P, Ansari A, Ghosh MK. COVID-19: Clinical status of vaccine development to date. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89:114-49
13. Upreti S, Samant M. A review on immunological responses to SARS-CoV-2 and various COVID-19 vaccine regimens. *Pharm Res* 2022;39:2119-34
14. Comirnaty dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Last updated 22 December 2022. 2022. (Accessed January 1, 2023, at https://http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)
15. Rosenblum HG, Wallace M, Godfrey M, et al. Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for the Use of Bivalent Booster Doses of COVID-19 Vaccines - United States, October 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1436-41
16. Frenck RWJ, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:239-50
17. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2022;386:35-46
18. Spikevax dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Last updated 22 December 2022. 2022. (Accessed January 1, 2023, at <https://http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-product-information-section>.)
19. ***COVID-19 update: Bivalent Pfizer and Moderna COVID-19 vaccines for booster immunization. *Med Lett Drugs Ther* 2022;64:159-60
20. Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2022;385:2241-51
21. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2022;386:2011-23
22. Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, et al. Evaluation of mRNA-1273 vaccine in children 6 months to 5 years of age. *N Engl J Med* 2022;387:1673-87
23. Áñez G, Dunkle LM, Gay CL, et al. Safety, Immunogenicity and Efficacy of NVX-CoV2373 in Adolescents in PREVENT-19: A Randomized, Phase 3 Trial. *medRxiv* 2022; [Preprint]
24. Nuvaxovid dispersion for injection. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Last updated 25 October 2022. 2022. (Accessed January 1, 2023, at https://http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf.)

**VIATA
MEDICALA**



2022

ABONAMENTE 2023

Ofertă specială



Ziar tipărit* Ziar pdf
~~249 lei~~ **199 lei** ~~169 lei~~ **149 lei**

*primești ziarul și în format pdf, săptămânal, gratuit (52 de ediții)

Abonamentul pe 12 luni la ziarul Viața Medicală oferă:

- **5 EMC** (Colegiul Medicilor Stomatologi din România);
- **10 EFC** (Colegiul Farmaciștilor din România);
- **7 FPC** (OBBCSSR);
- **5 EMC** (OAMGMAMR).

Combo tipărit* Combo pdf
369 lei **249 lei**

Pachetul Combo poate fi format din ziarul Viața Medicală și, la alegere, una dintre revistele: Medic.ro; Psihiatru.ro; ORL.ro; Ginecologia.ro; Pediatriu.ro; Oncolog-Hematolog.ro
În 2022, pachetul a oferit **10 EMC** membrilor Colegiului Medicilor din România; pachetul cu Farmacist.ro – **20 EFC**.

*primești publicațiile și în format pdf, timp de 12 luni, gratuit

REDUCERE LA PREȚUL ZIARULUI

ȘI **9 VOLUME**
DE SPECIALITATE, GRATUITE,
ÎN FORMAT DIGITAL.

Informații suplimentare:

www.viata-medicala.ro/abonamente
abonamente@viata-medicala.ro

Oferta este valabilă până la 31 ianuarie 2023

Cum te abonezi?

Creează-ți cont pe medichub.ro, accesează medichub.ro/abonamente, alege-ți tipul de abonament (ziar single sau combo)



Burticile sunt fericite cu

LINEX[®] BABY

picături orale, suspensie



Linex Baby picături orale conține bacterii lactice (*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* – BB 12) existente în mod natural în tractul digestiv al sugarului, în proporție de până la 91% la sugarul alăptat și până la 75% la sugarul hrănit cu formule de lapte¹.

Linex Baby Picături este soluția naturală pentru refacerea și menținerea echilibrului microbiotei intestinale.



Complianță crescută
Fără gust, fără miros



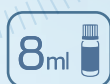
Fără lactoză,
fără gluten



Ușor de administrat
6 picături - o singură dată / zi



Din prima zi de viață*



Înainte de utilizare,
agitați foarte bine flaconul

1. Wall R, Hussey S et al: Presence of two Lactobacillus and Bifidobacterium strains in the neonatal ileum: ISME Journal 2008, 83-91

* Se recomandă ca utilizarea LINEX Baby picături orale la nou-născuți să fie avizată de medicul pediatru

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

LINEX[®] COMPLEX este un supliment alimentar și nu trebuie să înlocuiască o dietă variată și echilibrată și un stil de viață sănătos.

Vă rugăm să citiți cu atenție prospectele și informațiile de pe ambalaj.