

ASOCIAȚIA MEDICALĂ ROMÂNĂ
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE MICROBIOLOGIE
în colaborare cu
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE EPIDEMIOLOGIE



Bacteriologia



Virusologia



Parazitologia



Epidemiologia



Volumul 63
IANUARIE-MARTIE
1 / 2018



ISSN: 1220-3696

ASOCIAȚIA MEDICALĂ ROMÂNĂ
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE MICROBIOLOGIE
în colaborare cu
SOCIETATEA ROMÂNĂ DE EPIDEMIOLOGIE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor Șef : **Alexandru Rafila**
Redactori: Gabriel Ionescu
 Daniela Pițigoi
 Gabriel Popescu
Secretar de redacție: Alexandra-Maria Născuțiu

MEMBRI

Irina Codiță (B)
Maria Damian (B)
Olga Dorobăț (B)
Mirela Flonta (CJ)
Maria Ghelberg Tălmăcel (CT)
Luminița Smaranda Iancu (IS)
Monica Licker (TM)
Emilia Lupulescu (B)
Simona Ruță (B)
Edit Szekely (MS)
Codruța-Romanița Usein (B)
Doina Azoicăi (IS)
Grațiana Chicin (TM)
Dorina Crăciun (B)
Geza Molnar (CJ)
Adriana Pistol (B)
Carmen Sima (MM)

MEMBRI DE ONOARE

Marian Neguț
Dumitru Buiuc

Redacția: Str. Ionel Perlea 10, sectorul 1, București
Tel. 0213141062, 0213141071
Fax. 0213121257

A VII-a ediție a Conferinței Naționale RoVaccin Profesioniștii în slujba prevenirii bolilor transmisibile

Sâmbătă, 24 martie 2018 - Hotel Pullman, sala New York, București

*Președintele Conferinței: Prof. univ. dr. Alexandru Rafila
Președinte, Societatea Română de Microbiologie*

Comitet de organizare:

Conf. univ. dr. Daniela Pițigoi – Vicepreședinte, Societatea Română de Epidemiologie
Dr. Adriana Pistol – Vicepreședinte, Societatea Română de Epidemiologie
Șef Lucr. Dr. Gabriel Ionescu – Secretar general, Societatea Română de Microbiologie
Dr. Alexandra-Maria Născuțiu - Societatea Română de Microbiologie
Dr. Alina-Ioana Andrei – Societatea Română de Microbiologie

Comitet științific:

- **Prof. univ. dr. Simona Ruță (microbiologie)** – Institutul de Virusologie „Ștefan Nicolau”, UMF „Carol Davila” București
- **Prof. univ. dr. Luminița Smaranda Iancu (microbiologie)** – Institutul Național de Sănătate Publică / Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
- **Prof. univ. dr. Roxana Moldovan (microbiologie)** – Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara
- **Prof. univ. dr. Adrian Streinu Cercel (boli infecțioase)** – Institutul Național de Boli Infecțioase – Prof. Dr. Matei Balș, UMF „Carol Davila” București
- **Prof. univ. dr. Victoria Aramă (boli infecțioase)** – Institutul Național de Boli Infecțioase – Prof. Dr. Matei Balș, UMF „Carol Davila” București
- **Prof. univ. dr. Doina Azoicăi (epidemiologie)** – Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
- **Prof. univ. dr. Radu Vlădăreanu (obstetrică-ginecologie)** – Spitalul Universitar de Urgență Elias, UMF „Carol Davila” București
- **Conf. univ. dr. Molnar Geza (epidemiologie)** – Institutul Național de Sănătate Publică
- **Conf. univ. dr. Irina Codiță (microbiologie)** – Institutul Național de Cercetare “Cantacuzino”
- **Conf. univ. dr. Mihai Craiu (pediatrie)** – Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”, UMF „Carol Davila” București
- **Dr. Carmen Ungurean (sănătate publică)** – Institutul Național de Sănătate Publică
- **Dr. Anca Drăgănescu (pediatrie, boli infecțioase)** – Institutul Național de Boli Infecțioase – Prof. Dr. Matei Balș
- **Dr. Gindrovel Dumitra (medicină de familie)** – Grupul de Vaccinologie al Societății Naționale de Medicina Familiei

Invitați:

Sorina Pinte – Ministrul Sănătății

Răzvan Vulcănescu – Președinte Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Laszlo Attila – Președinte al Comisiei pentru Sănătate din Senatul României

Conf. univ. dr. Florin Buicu – Președinte al Comisiei pentru Sănătate și Familie din Camera Deputaților

Conf. univ. dr. Diana Păun – Consilier de Stat Administrația Prezidențială

Prof. univ. dr. Emanoil Ceașu – Vicepreședinte Colegiul Medicilor din România

Prof. univ. dr. Cătălina Poiană – Președinte Colegiul Medicilor din Municipiul București

Mircea Timofte – Președinte Ordinul Asistenților Medicali Generaliști, Moașelor și Asistenților Medicali din România

Dr. Amalia Șerban – Ministerul Sănătății

Dr. Alexandru Velicu – Președinte Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Dr. Turkes Ablachim – Director general ASSM București

Dr. Miljana Grbic – Reprezentantul Organizației Mondiale a Sănătății în România

Prof. Dr. Xavier Bosch – Institutul Catalan de Oncologie, Barcelona

Dr. Alex Vorster – University of Antwerpen, Belgia

Prof. Dr. David Greenberg – Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel

Prof. univ. dr. Alina Bârgăoanu – Facultatea de Comunicare și Relații Publice, SNSPA

Prof. univ. dr. Patriciu Achimaș – Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Conf. univ. Dr. Emilian Damian Popovici – Președinte Societatea Română de Epidemiologie

Conf. univ. dr. Oana Falup Pecurariu – Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania”, Brașov

Dr. Sandra Alexiu – Vicepreședinte Societatea Națională de Medicina Familiei

Dr. Val Vîlcu – Președinte Asociația Jurnaliștilor din Domeniul Medical

Mihaela Geoană – Președinte Fundația „Renașterea”

Gabriela Alexandrescu – Președinte „Salvați Copiii”

Ovidiu Covaciu – Societatea Raționalistă Română

Moderatori:

Alexandru Rafila

Val Vîlcu

Vlad Mixich

PROGRAM ȘTIINȚIFIC

08.00 – 09.00	Înscrierea participanților
09.00 – 11.00	SESIUNEA 1: Legislația în domeniul vaccinării și provocările legate de comunicare și informare / Legislation in the field of vaccination and the challenges of communication and information
09.00 – 09.30	Deschiderea oficială Alexandru Rafila, Sorina Pinte, Diana Păun, Răzvan Vulcănescu
09.30 – 10.30	Panel – legislația în domeniul vaccinării / Vaccination legislation: Sorina Pinte, Laszlo Attila, Florin Buicu, Alexandru Rafila Legea vaccinării – update; legislația secundară necesară / Vaccination law update; secondary legislation required Gindrovel Dumitra Prezentare a progresului Planului European de Acțiune în domeniul vaccinării / Overview of the progress of the European Vaccination Action Plan Miljana Grbic
10.30 – 11.15	Panel – comunicarea și informarea despre vaccinare / communication and information about vaccination: Adriana Pistol, Val Vîlcu, Vlad Mixich Fake-news și vaccinarea; importanța comunicării și informării corecte / Fake-news and vaccination; the importance of correct communication and information Alina Bârgăoanu Activitatea ONG-urilor în susținerea vaccinării / NGO activity for vaccination support Mihaela Geoană, Gabriela Alexandrescu, Ovidiu Covaciu Organizațiile profesionale din domeniul medical și implicarea în activitățile legate de vaccinare / Medical professional organizations and involvement in the activities of vaccination Sandra Alexiu, Emanoil Ceaușu, Cătălina Poiană
11.15 – 11.30	Pauză de cafea
11.30 – 13.30	SESIUNEA 2: Actualități legate de Programul Național de Vaccinare / Recent developments related to the National Vaccination Programme
11.30 – 12.30	Panel - vaccinarea anti-HPV și impactul asupra cancerului de col uterin / Anti-HPV vaccination and the impact on cervical cancer reduction: Adriana Pistol, Patriciu Achimaș-Cadariu, Radu Vlădăreanu, Gindrovel Dumitra Programele de vaccinare HPV: cum să asiguri sustenabilitatea și complianța / HPV immunization programs: how to ensure their sustainability and resilience Alex Vorster Evaluarea vaccinurilor HPV la 10 ani de la introducere - ezitarea față de vaccinul HPV / HPV vaccines evaluation at 10 years of introduction - HPV vaccine hesitancy Xavier Bosch
12.30 – 13.15	Panel – gripa și rujeola 2017-2018 /Influenza and measles 2017-2018: Daniela Pițigoi, Anca Drăgănescu, Adrian Streinu-Cercel Rujeola în România: trecut și prezent / Measles in Romania: past and present Adriana Pistol, Aurora Stănescu Particularități ale sezonului gripal 2017-2018 / Features of influenza season 2017-2018 Rodica Popescu, Odette Popovici
13.15 – 13.30	Discuții
13.30 – 14.30	Pauză de prânz

14.30 – 16.15 **SESIUNEA 3: Noi oportunități pentru vaccinarea copiilor și adulților în România /
New opportunities for vaccination of children and adults in Romania**

14.30 – 15.30 **Panel – vaccinarea anti-pneumococică / anti-pneumococcal vaccination:**

Luminița Smaranda Iancu, Oana Falup Pecurariu, Adrian Streinu-Cercel

Vaccinarea anti-pneumococică: beneficii pentru copii și adulți /

Anti-pneumococcal vaccination: benefits for children and adults (susținut de Pfizer)

David Greenberg

Impactul vaccinurilor pneumococice conjugate în programele naționale de imunizare/

How is the impact on PCV programs measured (susținut de GSK)

Otávio Cintra

15.30 – 16.10

Panel

Irina Codiță, Doina Azoicăi, Mihai Craiu

Imunomodulatorii în prevenirea infecțiilor respiratorii recidivante /

Immunomodulators in preventing of recurrent respiratory infections

Alexandru Rafila

Vaccinul gripal tetravalent – beneficiile utilizării în sezonul 2017-2018 /

Quadrivalent influenza vaccine - benefits in 2017-2018 season (susținut de Sanofi Pasteur)

Victoria Aramă

16.15 – 16.30

Pauză de cafea

16.30 – 18.00

**SESIUNEA 4: Provocări legate de vaccinuri: modalități de finanțare, achiziție, distribuție
și raportare / Challenges related to vaccines: acquisition, distribution and reporting of
AEFI**

Panel:

Geza Molnar, Alexandru Velicu, Gabriel Ionescu

**Bune practici de achiziție a vaccinurilor/Best procurement practices of vaccines (susținut
de GSK)**

Susan King

Drumul sigur al vaccinului din depozit la medicul de familie /

The safe way of the vaccine from manufacturer to family doctor (susținut de Farmexpert)

Iulian Trandafir

Raportarea RAPI în sistemele de supraveghere și farmacovigilență din România /

**Reporting AEFI in epidemiological surveillance and pharmacovigilance systems from
Romania**

Denisa Janță, Roxana Stroe, Adriana Pistol

17.30 – 18.00

Discuții

18.00 – 18.30

Eliberarea certificatelor de participare



Dr Francesc Xavier Bosch conducts **epidemiological research** focusing on **cancers linked to infectious agents**. His **main research studies focus on** cancer of the liver, the cervix, the skin, vagina, anus, penis and cancers of the head and neck. He has also conducted studies on diet and colorectal cancer and headed a program of implementation and methodological research in cancer registration.

Dr Bosch's research projects on viruses and cancer have been instrumental in demonstrating the causal role of Human Papilloma Virus (HPV) in cervical cancer and played a catalytic role for the initiation of the first vaccine trials and for the evaluation of HPV tests as screening tools. Dr Bosch was an early introducer of the now called **molecular epidemiology, by designing studies that** integrate novel biological assays at DNA level to assess exposure to viral carcinogens. Relevant epidemiological field studies have been carried out in over 35 countries around the world, particularly in Latin America, Africa and Asia.

The final and more practical goal of his research has extended into the application of the aetiological knowledge to the prevention of cancer.



Alex Vorsters, Ir, MSc, PhD

After his studies as Bioengineer at Free University of Brussels, 1989, he followed a postgraduate course on Tropical Veterinary Medicine at Tropical Medicine Institute of Antwerp (ITG). From 1991 to 1994 he was linked as a researcher to the ITG. From 1991 to 1993 he worked in Porto-Novo, Benin,

West-Africa. From 1994 to 2001 he was international product manager infectious diseases for a diagnostic company. Since 2001 he works as senior project coordinator and researcher at the University of Antwerp within the Centre for the Evaluation of Vaccination. This centre joined in 2007 the newly formed Vaccine & Infectious Disease Institute. In 2016 he successfully defended his PhD thesis entitled "Feasibility of detection of HPV DNA in urine and its possible applicability as proxy to monitor the impact of HPV vaccination programs". In 2017 his work was awarded with the Dr. Luc Broeckaert price for scientific research with focus on primary or secondary cancer prevention, funded by the Belgian Foundation against Cancer.



Dr. David Greenberg is a native of Israel. He obtained his MD from Ben-Gurion University of the Negev in Beer-Sheva, Israel in 1991, was boarded in Pediatrics in 1996, and did his fellowship in Pediatric Infectious Diseases at "The Children's Hospital" in Vancouver, Canada, from 1997 to 1999.

He was boarded in Infectious Diseases in Israel in 2000. He joined the Department of Pediatrics and the Pediatric Infectious Disease Unit of Soroka University Medical Center as a pediatrician and a senior consultant in Pediatric Infectious Diseases in 1999 and he is the consultant of the pediatric oncology unit. He is the Head of the Clinical Service for Pediatric Infectious disease in the Southern district of Kupat Holim Clalit (HMO). In collaboration with various researchers from several universities worldwide, Dr. Greenberg

was a member World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. He is a board member of the educational committee of the European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID). In collaboration with researchers from several universities in Europe he is a member of the community acquired pneumonia-pediatric research initiative (CAP-PRI) consortium.

Dr. Greenberg is a Professor of pediatrics at the Faculty of Health Sciences of the Ben-Gurion University of the Negev since 2011. He served as the Chairman of the Israeli Clinical Pediatric Society from 2007 to 2011. Dr. Greenberg research activities focus on respiratory infections such as pneumonia and otitis media, on vaccines such as the pneumococcal conjugated vaccines and on invasive infections including bacteremia and meningitis mostly caused by *Streptococcus pneumoniae*. He is particularly interested in epidemiology of *S. pneumoniae* as well as in the spread of antibiotic resistant pneumococci in the community. In addition his interest focus on viral respiratory infections and interaction with bacterial infection in community acquired pneumonia. He is author or co-author of over 140 peer review scientific publications review articles and book chapters.

RoVaccin 2018 - Rezumate ale comunicărilor științifice

Particularități ale sezonului gripal 2017-2018

**Rodica Popescu¹, Odette Popovici¹, Alina Ivanciuc²,
Dana Brehar-Cioflec³, Teodora Vremeră⁴**

1-Institutul Național de Sănătate Publică – Centrul Național de Supraveghere și Control
al Bolilor Transmisibile

2-INCDMM Cantacuzino

3- Institutul Național de Sănătate Publică-CRSP Timișoara

4- Institutul Național de Sănătate Publică-CRSP Iași

Introducere. Supravegherea gripei, a infecțiilor respiratorii acute (ARI) și a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) are ca obiectiv principal monitorizarea incidenței, tendinței și a severității gripei, în vederea recomandării de măsuri și acțiuni de sănătate publică bazate pe evidențe.

Material și metodă. Analiza epidemiologică a fost realizată la nivelul CNSCBT, pe baza datelor colectate în cadrul sistemelor de supraveghere a gripei, infecțiilor respiratorii acute (ARI) și a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI), inclusiv a rezultatelor de laborator primite de la INCDMM Cantacuzino, laboratoarele agreeate pentru testarea gripei din CRSP Iași, CRSP Timișoara, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” și Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, precum și de la alte laboratoare de spital care realizează diagnostic de gripă prin PCR. Au fost colectate și analizate, de asemenea, date privind vaccinarea antigripală a grupelor la risc de complicații cauzate de gripă, precum și a celor cu risc de transmitere a virusului gripal persoanelor din grupele amintite anterior.

Rezultate.

În sezonul 2017 – 2018, în România există o cocirculație a virusurilor gripale tip A și tip B, cu predominanța tipului B (69% detecții din numărul total al cazurilor confirmate raportate, inclusiv în săptămâna 9).

În cadrul supravegherii virologice, la 1178 cazuri au fost detectate virusuri gripale, un număr dublu față de confirmările din sezonul precedent (578), din care 876 la cazurile clinice compatibile cu gripa (ILI) și 302 la cazurile de infecții respiratorii acute severe (SARI). Sentinela SARI din România relevă faptul ca la mai multe cazuri a fost detectat virus gripal tip B. Dintre cazurile internate în secții/compartimente de (A)TI, 16% au fost confirmate cu virus gripal A(H1)pdm09, respectiv 19% cu B. La cazurile internate în alte secții, 11% au fost confirmate cu virus gripal A(H1)pdm09, respectiv 14% cu B. Până în săptămâna 9 inclusiv (26/02/2018-04/03/2018) au fost înregistrate 87 de decese confirmate cu virus gripal, din care 43 tip A, subtip (H1)pdm09, 1 tip A, nesubtipat și 43 tip B. Au fost înregistrate 4 focare confirmate cu virus gripal, în unități sanitare/alte unități de îngrijire. Până la data de 04.03.2018 au fost vaccinate antigripal 988817 persoane din grupele la risc, cu vaccin distribuit de Ministerul Sănătății.

Concluzii.

Sezonul gripal 2017-2018 este dominat, până în săptămâna 9 inclusiv, de circulația virusului gripal tip B. Numărul deceselor confirmate cu virus gripal tip A și, respectiv, B a fost aproximativ egal. Acoperirea vaccinală a grupelor la risc este nesatisfăcătoare.

Vaccinul antigripal tetravalent – beneficiile utilizării în sezonul rece 2017-2018

Victoria Aramă

Institutul Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș,
UMF Carol Davila București

Până la data de 1 martie 2018, numărul cazurilor de gripă raportate în țara noastră în sezonul rece 2017-2018 a depășit numărul total al cazurilor raportate în sezonul rece precedent.

Până la sfârșitul lunii februarie 2018 au fost înregistrate 1727 de cazuri de gripă diagnosticate clinic, dintre care 1012 cazuri au fost confirmate prin metode de laborator.

În sezonul rece 2017-2018, virusul gripal B a fost cel care a determinat cel mai mare număr de îmbolnaviri, fiind raportate 683 cazuri cu virus gripal B (67,5% din totalul cazurilor). Virusul gripal A a determinat 326 de îmbolnăviri (32,2% din totalul cazurilor). În 3 cazuri au fost izolate atât virusul gripal A, cât și virusul gripal B (**Tabelul 1**).

Tabelul 1. Numărul de cazuri de gripă la nivel național până la data de 25.02.2018

	Virus gripal A subtip H1	Virus gripal A subtip H3	Virus gripal A nesubtipat	Virus gripal B	Coinfecție virus gripal A H1 + B
Nr. de cazuri confirmate (procent din nr. total de cazuri)	239 (23,6%)	28 (2,8%)	59 (5,8%)	683 (67,5%)	3 (0,3%)

Cel mai mare număr de cazuri confirmate s-a înregistrat în București, unde s-au raportat 324 de cazuri (32% din totalul cazurilor). Au urmat în ordine descrescătoare județul Iași, cu 131 de cazuri (13% din numărul total de cazuri) și județul Constanța, cu 97 de cazuri (9,6% din numărul total de cazuri).

La nivel național, până la 1 martie 2018 au fost înregistrate 80 de decese datorate gripei. Pe primul loc se află județul Iași unde s-au înregistrat 10 decese din totalul celor 131 de cazuri de gripă.

Cu toate că gripa poate fi prevenită prin vaccinare, până la 1 martie 2018 la nivel național au fost vaccinate antigripal doar 974.419 persoane din grupele populaționale la risc.

În Institutul Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș (INBIMB), de la începutul sezonului și până în prezent, au fost înregistrate 379 de cazuri de gripă diagnosticată clinic (218 adulți și 161 copii). Dintre acestea, au fost confirmate prin teste de genetică moleculară (PCR) 174 de cazuri (90 de adulți și 84 de copii). Virusul gripal B a fost izolat de la 122 cazuri (70% din totalul cazurilor), dintre care 73 de adulți și 49 de copii. Virusul gripal A a fost responsabil de numai 52 de cazuri (30% din totalul cazurilor), dintre care 35 copii și 17 adulți (**Tabelul 2**).

Tabelul 2. Distribuția cazurilor de gripă din Institutul Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș.

	Virus Gripal A		Virus Gripal B	
Nr. cazuri la copii/adulți	35 copii	17 adulți	49 copii	73 adulți
Total cazuri	52		122	

Din cele 21 de cazuri de infecții respiratorii acute severe (SARI) internate în INBIMB, la 11 cazuri s-a confirmat gripa: 6 cazuri cu virusul gripal AH1N1 și 5 cazuri cu virusul gripal B.

Din totalul celor 8 decese înregistrate în rândul pacienților cu SARI, 5 au fost determinate de virusul gripal (4 cazuri cu virus gripal A și un caz cu virusul gripal B). Pacienții decedați aveau vârste cuprinse între 42 și 80 de ani și prezentau și alte copatologii.

Niciunul dintre pacienții confirmați cu gripă în INBIMB nu a fost vaccinat antigripal în sezonul rece 2017-2018.

Concluzii:

Predominanța netă a virusului gripal B în sezonul rece 2017-2018, atât la nivel național cât și în INBI Matei Balș, arată în mod clar că utilizarea vaccinului antigripal tetravalent (care conține ambele linii de virus gripal B) oferă o protecție net superioară vaccinului antigripal trivalent. Pentru sezonul rece 2018-2019, autoritățile decidente în domeniul Sănătății Publice din România ar trebui să ia în discuție cost-eficiența utilizării vaccinului antigripal tetravalent versus trivalent.

Din păcate, în România, rata de acoperire vaccinală antigripală la grupele populaționale la risc rămâne în continuare foarte redusă, motiv pentru care se impune adoptarea unei strategii eficiente de creștere a acoperirii vaccinale antigripale.

Evoluția rujeolei în România: trecut și prezent

Aurora Stănescu, Adriana Pistol

Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile

Introducere. Epidemiile de rujeolă din România sunt mărturii ale existenței unor grupuri populaționale cu acoperiri vaccinale suboptimale. Actuala epidemie de rujeolă a debutat în 2016 și, până în prezent, au fost raportate 11.123 de cazuri din care 40 de decese.

Obiective. Perspectiva asupra evoluției rujeolei în România.

Material și metodă. Analiza datelor istorice de supraveghere a rujeolei, de acoperire vaccinală, precum și a rezultatelor unor studii privind vaccinarea în rândul populației afectate de epidemia de rujeolă.

Rezultate. În era prevaccinală (1960 – 1978) valorile incidenței rujeolei în România se mențineau crescute (aproximativ 120/100.000), însă odată cu introducerea vaccinării antirujeolice (1979) acestea au înregistrat o scădere dramatică și au continuat să scadă urmare a multiplelor intervenții de sănătate publică. În epidemiile din ultimii 10 ani rujeola a atins incidențe cuprinse între 23,2/100.000 (epidemia din 2010-2012) și 45,9/100.000 (epidemia actuală 2016 - 2018).

Începând cu anul 2009 acoperirile vaccinale antirujeolice atât la prima cât și la a doua doză au început să scadă continuu ajungând sub nivelul (95%) celor care asigură controlul bolii; consecința a fost apariția unor epidemii care se succed la intervale scurte de timp.

Actuala epidemie de rujeolă din țara noastră a debutat la începutul anului 2016 și este în evoluție, totalizând până în prezent 11.123 de cazuri din care 40 de decese (mortalitate: 3,6/1000). Aproximativ jumătate (47,5%) din decese au fost raportate la copii cu vârste sub 1 an.

Concluzii. Riscul de epidemie rămâne unul foarte important în condițiile unor acoperiri vaccinale în continuă scădere.

Medicii de familie nu oferă întotdeauna informații suficiente despre reacțiile adverse posibile.

Pierderea încrederii părinților în beneficiile vaccinării și teama de reacții adverse reprezintă principalele motive ale nevaccinării.

Accesibilitatea la vaccinare a populației cu nivel socio-economic scăzut este mai redusă decât a restului populației.

Raportarea reacțiilor adverse post vaccinale în sistemele de supraveghere și farmacovigilență din România

Denisa Janță¹, Adriana Pistol¹, Roxana Stroe², Camelia Lazăr²

1 - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT),
Institutul Național de Sănătate Publică

2 - Serviciul de Farmacovigilență și Managementul Riscului (SFMR), Agenția Națională
a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM)

Introducere. În România, reacțiile adverse post-vaccinale (RAPI) sunt gestionate prin intermediul sistemului de supraveghere implementat la nivel național de CNSCBT și SFMR din cadrul ANMDM. De aceea este important ca furnizorii de servicii medicale să cunoască rolul și modul de raportare în cele două sisteme.

Material și metodă. Am descris rolurile și modul de raportare în sistemele de supraveghere și farmacovigilență a RAPI ținând cont de atribuțiile legale și protocoale existente și am efectuat o analiză descriptivă a informațiilor raportate în cele două sisteme pentru cazurile primite în 2017.

Rezultate. Supravegherea RAPI este efectuată prin intermediul Serviciilor de supraveghere și control al bolilor transmisibile începând cu anul 2008 pe baza metodologiei de supraveghere. Rolul acestei supravegheri este de identificare, investigare, clasificare a cazurilor pe baza informațiilor medicale și a definițiilor existente referitoare la cazurile de RAPI. Furnizorii de servicii medicale au obligația de a informa Direcțiile de Sănătate Publică asupra suspiciunilor de RAPI. Completarea fișei de raportare și de investigare a cazului se realizează împreună cu medicul epidemiolog. Fișele de raportare și de investigare sunt necesare pentru clasificarea și realizarea bazei de date pentru cazurile de RAPI. În sistemul de farmacovigilență raportarea cazurilor de către aparținători, furnizorii de servicii medicale, se face folosind sistemul electronic de raportare a reacțiilor adverse al ANMDM (sistem online) sau formularele disponibile pe website-ul Agenției. Companiile farmaceutice transmit cazurile de RAPI identificate către EMA prin sistemul EudraVigilance. Aceste rapoarte sunt validate, procesate și transmise către baza de date europeană de reacții adverse dacă există: un pacient identificabil, un raportor identificabil, o reacție adversă descrisă și un vaccin suspectat. În urma protocolului existent între CNSCBT și ANMDM, există permanent un schimb de informații privind cazurile de RAPI, acestea putând fi identificate și investigate. În 2017, au fost raportate în sistemul de supraveghere 109 cazuri suspecte RAPI. SFMR a transmis către CNSCBT 37 cazuri, dintre care 15 cazuri au fost identificate, 10 respectând definițiile RAPI. Deoarece raportorii nu au furnizat suficiente date și au refuzat să fie contactați, cele 22 de cazuri primite din SFMR nu au putut fi identificate prin intermediul sistemului de supraveghere RAPI.

Concluzii Existența sistemelor de supraveghere și farmacovigilență implică participarea în egală măsură a tuturor actorilor implicați, furnizorii de servicii medicale fiind principala sursă de informație avizată. Informațiile sunt utile atât pentru cele două sisteme pentru supravegherea siguranței vaccinurilor, cât și pentru o comunicare bazată pe dovezi adresată populației.

REFERATE GENERALE

Actualizări privind vaccinarea împotriva infecției determinate de virusurile papilloma umane la nivel național și internațional

**Andreea Costache¹, Flavia Flintașu², Alexandru Rafila^{3, 4},
Daniela Pițigoi^{3, 4, *}, Maria Dorina Crăciun^{3, 5}**

1 - Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională O.R.L.
„Prof. Dr.D.Hociotă”, București

2 - Spitalul Universitar de Urgență, București

3 - Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

4 - Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

5 - Spitalul Clinic de Urgență Copii „Grigore Alexandrescu”, București

Rezumat

La nivel global, sunt înregistrate anual peste 500.000 de cazuri noi de cancer de col uterin (CCU), iar 85% dintre decesele cauzate de CCU sunt înregistrate în țări mai puțin dezvoltate.

În Europa, în anul 2012 au fost raportate 58.348 de cazuri noi și 24.397 decese, dintre care 33.354 cazuri (incidența medie 11,3%) și 12.996 decese (mortalitatea medie 3,7%) în Uniunea Europeană.

România este pe primul loc, cu cea mai ridicată incidență (34,9% în anul 2012) și mortalitate (14,2% în anul 2012) prin CCU din Uniunea Europeană.

CCU poate fi prevenit, deoarece sunt disponibile vaccinuri care pot preveni infecțiile cu HPV și teste de screening care pot depista leziunile cervicale într-un stadiu în care pot fi tratate.

Organizația Mondială a Sănătății recomandă o abordare complexă, multidisciplinară în prevenirea și controlul CCU (vaccinarea HPV a fetelor cu vârstă de 9-13 ani, educație privind practicile sexuale sigure și riscurile pe care le are consumul de tutun, circumcizia bărbaților, screening pentru depistarea anomaliilor celulare la nivelul colului și leziunilor pre-canceroase începând cu vârsta de 30 ani).

Fiecare țară trebuie să-și elaboreze strategia de vaccinare și de prevenire a CCU plecând de la datele naționale și de la rezultatele studiilor de cost – eficiență naționale sau regionale.

În prezent, în România vaccinarea HPV este inclusă în Programul Național de Vaccinare, pentru fetele cu vârsta de 11-14 ani, dar se va aplica în funcție de fondurile disponibile, cu o campanie de informare anterioară.

Cuvinte cheie: HPV, vaccinare, cancer de col uterin.

La nivel global, sunt înregistrate anual peste 500.000 de cazuri noi de cancer de col uterin (CCU) (530.000 cazuri noi în anul 2012), iar 85% dintre decesele cauzate de CCU sunt înregistrate în țări mai puțin dezvoltate. În țările dezvoltate în care există programe de screening, depistarea leziunilor se face într-un stadiu precoce, în care pot fi tratate, prevenindu-se astfel până la 80% din CCU.

În Europa, în anul 2012 au fost raportate 58.348 de cazuri noi și 24.397 decese, dintre care 33.354 cazuri în Uniunea Europeană (incidența medie 11,3%) și 12.996 decese (mortalitatea medie 3,7%).

România este pe primul loc, cu cea mai ridicată incidență (34,9% în anul 2012) și mortalitate (14,2% în anul 2012) prin CCU din Uniunea Europeană (1).

* Autor corespondent: e-mail: danielapitigoi@yahoo.co.uk

CCU este de departe cea mai frecventă boală asociată infecției cu virusurile papilloma umane (HPV).

CCU poate fi prevenit, deoarece sunt disponibile vaccinuri sigure și eficiente care pot preveni infecțiile cu HPV și teste de screening care pot depista leziunile precanceroase, cele cu risc sau canceroase, într-un stadiu în care pot fi tratate.

Deoarece leziunile pre-canceroase se dezvoltă pe durata a câțiva ani, screening-ul este recomandat fiecărei femei cel puțin o dată în viață. Conform recomandărilor Comisiei Europene, screeningul ar trebui început după vârsta de 20 de ani, dar nu mai târziu de 30 de ani (2).

Din anul 2013, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă screening-ul pentru depistarea CCU fiecărei femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 49 de ani (3).

La momentul actual sunt disponibile 3 tipuri de teste de screening și anume testul Babeș - Papanicolau clasic și citologie în mediu lichid (LBC), inspecția vizuală cu acid acetic (VIA), testarea HPV pentru identificarea tulpinilor cu risc înalt.

În anul 2009, ratele de screening pentru cancerul de col uterin au fost cele mai mari în SUA, cu un procent de 86%. Marea Britanie, Norvegia și Suedia au atins, de asemenea, o acoperire mare, aproape 80% din populația țintă. Ratele de screening cele mai scăzute au fost în Slovacia și Ungaria (4).

Sunt recunoscute peste 200 de tipuri de HPV. Bazat pe asocierea cu leziunile canceroase sau precanceroase, sunt grupate în HPV cu risc oncogen înalt (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 și 70) și HPV cu risc scăzut (6, 11, 42, 43, și 44).

Infecția cu HPV nu se raportează de rutină la nivel global, ca urmare incidențele și prevalențele reale nu sunt cunoscute.

Se estimează că incidența infecțiilor HPV în Statele Unite ale Americii variază între 1.000.000 și 5.500.000 pe an, iar prevalența este estimată la aproximativ 20 de milioane cazuri (5).

Vaccinurile împotriva infecției cu virusurile papilloma umane

În prezent sunt disponibile 3 vaccinuri HPV (Tabelul 1).

Vaccinul tetravalent HPV4 este primul vaccin, autorizat în SUA în iunie 2006 și în Europa în septembrie 2006. Conține 4 serotipuri 16,18 (cu risc oncogen crescut), 6 și 11 (cu risc scăzut) și este recomandat atât pentru fete cât și pentru băieți cu vârsta între 9 și 26 de ani. Asigură protecție față de infecțiile cauzate de HPV serotipurile 6, 11, 16, 18 și care sunt asociate cu apariția de leziuni precanceroase la nivel de col uterin, vulvă, vagin și anus, cancer de col uterin, cancer anal, veruci genitale (6).

Dacă vaccinul se administrează între 9 și 13 ani, sunt suficiente două doze, administrate la un interval de 6 luni (schema 0-6 luni). Dacă a doua doză se administrează mai devreme de șase luni de la prima doză, trebuie recomandată și a treia doză. Peste vârsta de 14 ani sunt recomandate 3 doze, schema fiind 0-2-6 luni.

Vaccinul bivalent HPV2 a fost autorizat în Europa în septembrie 2007 și în SUA în octombrie 2009. Este un vaccin care conține cele 2 serotipuri 16,18 cu risc oncogen crescut. Este recomandat pentru fete cu vârsta între 9 și 25 de ani. Dacă vaccinul se administrează între 9 și 14 ani sunt suficiente două doze (schema 0-6 luni). Peste vârsta de 15 ani sunt recomandate 3 doze, schema fiind 0-1-6 luni. Asigură protecție împotriva infecției HPV serotipurile 16 și 18, care sunt implicate în apariția cancerului de col uterin și a leziunilor precanceroase din zona genitală (col uterin, vulvă sau vagin) (7).

HPV9 este cel mai nou vaccin, autorizat în SUA în decembrie 2014 și în Europa în iunie 2015. Este un vaccin care conține 9 serotipuri 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (înalt oncogene), 6 și 11, și este recomandat în 3 doze (schema 0-2-6 luni), atât pentru fete cât și pentru băieți cu vârsta între 9 și 26 de ani. Se recomandă ca persoanele care primesc prima doză de HPV9 să urmeze toată schema de vaccinare cu același vaccin (8).

Tabelul 1 - Vaccinurile HPV, 2017 (6,7,8)

Vaccin	Autorizare	Serotipuri	Indicații
HPV4 – Gardasil 4 (Merck)	2006, iunie - în SUA (FDA) 2006, 20 septembrie – în Uniunea Europeană (EMA)	16, 18 (risc oncogen înalt) 6, 11 (risc oncogen scăzut)	Fete, femei și bărbați Vârsta 9 - 26 ani Schema 9-13 ani - 2 doze, 0-6 luni ≥14 ani - 3 doze, 0-2-6 luni
HPV2 - Cervarix (GSK)	2007, 20 septembrie - în Uniunea Europeană (EMA) 2009, 16 octombrie - în SUA (FDA)	16, 18 (risc oncogen înalt)	Fete, femei Vârsta 9-25 ani Schema 9-14 ani - 2 doze, 0-6 luni ≥15 ani - 3 doze, 0-1-6 luni
HPV9 – Gardasil 9 (Merck)	2014, 10 decembrie - în SUA (FDA) 2015, 10 iunie - în Uniunea Europeană (EMA)	16,18,31,33,45,52,58 (risc oncogen înalt) 6, 11 (risc oncogen scăzut)	Fete, femei și bărbați Vârsta 9 - 26 ani Schema 3 doze, 0-2-6 luni

Strategii și recomandări

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat în anul 2009 introducerea vaccinului HPV în programele naționale de vaccinare având în vedere următoarele aspecte:

- prevenirea cancerului de col uterin (CCU) și/ sau a altor boli asociate cu infecția cu HPV constituie o prioritate pentru sănătatea publică la nivel global;
- poate fi asigurată o finanțare sustenabilă
- raportul cost - eficiență al strategiilor de vaccinare la nivel național sau regional este favorabil
- nu au fost identificate probleme de siguranță a vaccinurilor HPV care să impună modificări în recomandările actuale (9).

În anul 2014 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit ca populație țintă fetele în vârstă de 9-13 ani, înainte de începerea activității sexuale (10). Sunt țări care recomandă vaccinarea HPV și la băieți și bărbați – SUA, Australia, Canada, Austria.

Conform datelor OMS (11) s-au distribuit la nivel global în jur de 200 de milioane de doze de vaccin, iar vaccinul HPV a fost introdus în 65 de țări (adică 33,5% din țările lumii), majoritatea fiind țări dezvoltate (Tabelul 2). Numai în SUA au fost distribuite până în luna octombrie 2015 80 de milioane de

doze HPV4, 839.600 de doze HPV2, 5 milioane doze HPV9.

Având în vedere că povara cancerului de col uterin la nivel global este mare mai ales în țările în curs de dezvoltare, este nevoie de eforturi susținute pentru a fi posibilă introducerea vaccinării anti-HPV în aceste țări, ca parte a strategiei de sănătate publică care include o abordare complexă a prevenirii și controlului cancerului de col uterin (12).

Vaccinul HPV este în competiție cu alte vaccinuri noi, care pot fi importante pentru sănătatea publică, în funcție de contextul epidemiologic național. Vaccinul HPV este un vaccin scump, astfel că prețurile din țările cu venituri mari sunt greu accesibile țărilor cu venituri mici. Dar acestea pot beneficia de finanțare prin programe precum PAHO's Revolving Fund (din 2010 pentru America Latină și Caraibe) sau GAVI (HPV este eligibil din anul 2013).

Fiecare țară trebuie să-și elaboreze strategia de vaccinare și de prevenire a cancerului de col uterin (CCU) plecând de la datele naționale (situația epidemiologică a CCU, prevalența specifică pe grupe de vârstă a infecțiilor cu HPV, existența programelor de screening pentru CCU, caracteristici culturale, vârsta medie de debut a vieții sexuale etc) dar și de la rezultatele studiilor de cost – eficiență naționale sau regionale.

Tabelul 2 - Țările care au introdus vaccinul HPV în programul de Imunizări, conform Organizației Mondiale a Sănătății (11)

Continent	Europa	America	Africa	Asia	Australia si Oceania
Țara	Austria	Argentina	Botswana	Buthan	Australia
	Andorra	Bahamas	Lesotho	Brunei	Insulele Cook
	Belgia	Barbados	Libia	Israel	Fiji
	Cehia	Brazilia	Rwanda	Japonia	Insulele Marshall
	Danemarca	Canada	Seyschells	Kazakhstan	Micronezia
	Finlanda	Chile	Africa de Sud	Malaezia	Noua Zeelanda
	Franta	Columbia	Uganda	Singapore	Palau
	Germania	Ecuador			
	Grecia	Guyana			
	Ungaria	Mexic			
	Irlanda	Panama			
	Islanda	Paraguay			
	Italia	Peru			
	Letonia	Suriname			
	Luxemburg	Trinidad Tobago			
	Malta	Uruguay			
	Monaco	SUA			
	Olanda				
	Norvegia				
	Portugalia				
	Federatia Rusa				
	San Marino				
	Slovenia				
	Spania				
	Suedia				
	Elvetia				
	Macedonia				
	Marea Britanie				

În țările cu programe eficiente de screening (exemplu Danemarca, Finlanda, Islanda, Olanda, Marea Britanie), introducerea vaccinării anti-HPV va avea un efect mai redus asupra mortalității prin cancer de col uterin (datorită eficienței screening-ului), dar se așteaptă o reducere a incidenței anomaliilor citologice determinate de HPV 6, 11, 16 și 18 ceea ce va duce la mai puține investigații, proceduri medicale, tratamente, scăderea anxietății pentru pacienți, reducerea costurilor legate de investigații, diagnostic și tratamentul anomaliilor citologice, reducerea morbidității altor boli induse de HPV (verucile genitale), cu condiția utilizării vaccinurilor HPV4 sau HPV9.

În țările fără programe de screening sau cu programe limitate, se așteaptă ca introducerea pe scară largă a vaccinului HPV să ducă la o scădere importantă a incidenței cancerului de col uterin dar și a mortalității.

Beneficiile vaccinării se vor observa după o perioadă lungă de la introducerea vaccinării, datorită duratei mari între infecția cu HPV inițială și vârful incidenței cancerului de col uterin. Asocierea vaccinării anti-HPV cu metode de screening non-citologice simple poate accelera reducerea incidenței cancerului de col uterin atât la nivelul populației nevaccinate, dar și în populația vaccinată.

Programele de prevenire a CCU și de vaccinare HPV trebuie să includă și programe de educare - informare adresate atât personalului medical cât și populației, pentru a se înțelege corect scopul și beneficiile acestora.

Trebuie accentuat faptul că vaccinul HPV este protector (eficace) și sigur (adică fără reacții adverse majore), dar că nu protejează împotriva tuturor serotipurilor HPV oncogene, ca urmare, screening-ul este necesar, inclusiv la femeile vaccinate HPV,

pentru o prevenție optimă a cancerului de col uterin. Vaccinul protejează împotriva serotipurilor responsabile de majoritatea cazurilor de CCU, dar nu au eficiență terapeutică față de infecția cu HPV prezentă înainte de vaccinare.

Vaccinarea HPV nu înlocuiește screening-ul pentru depistarea cancerului de col uterin. În țările în care vaccinul HPV este introdus, programele de screening sunt în continuare dezvoltate sau îmbunătățite.

OMS recomandă o abordare complexă, multidisciplinară în prevenirea și controlul cancerului de col uterin (vaccinarea HPV a fetelor de 9-13 ani, înainte de începerea vieții sexuale, educație despre practicile sexuale sigure, incluzând amânarea începerii vieții sexuale, promovarea și furnizarea de prezervative pentru cei care au început viața sexuală, avertizarea asupra riscurilor pe care le are consumul de tutun, care începe de multe ori în timpul adolescenței și care este un factor de risc pentru cancerul de col uterin dar și pentru alte cancere, circumcizia bărbaților). Femeile active sexual trebuie supravegheate pentru anomalii celulare la nivelul colului și leziuni pre-canceroase începând cu vârsta de 30 ani. Dacă este necesar, este recomandat tratament chirurgical în vederea excizării celulelor cu anomalii sau a leziunilor, crioterapia (distrugerea țesutului cervical anormal prin înghețare). Dacă există semne de cancer cervical, opțiunile terapeutice pentru cancerul invaziv includ chirurgia, radioterapia și chimioterapia (12).

Programe de vaccinare anti-HPV – exemple

Acoperirea vaccinală în Europa (cu cele 3 doze administrate de rutină), mai ales la debutul programelor de vaccinare a fost sub nivelul așteptat. De exemplu, în anul 2010, Portugalia și Marea Britanie au avut rate de acoperire vaccinală $\geq 80\%$, Danemarca și Italia între 50-60%, Franța, Luxemburg și Norvegia $\leq 30\%$. Rezultate similare (29-73%) au fost raportate și pentru programele catch-up (13).

Date mai recente din unele țări în care programele de vaccinare au fost aprobate în perioada 2007-2009 arată rate de acoperire mai

mari: 84% în Portugalia, 79% în Danemarca (81% pentru programe catch-up), 63% în Norvegia, 64% în Spania, 58% în Olanda și 55% în Slovenia (13).

Scoția. În septembrie 2008, Scoția a introdus vaccinul HPV bivalent în programul național de imunizare pentru a preveni cancerul de col uterin. Acest program a fost implementat în școli și au fost vaccinate fete cu vârste cuprinse între 12 și 13 ani. O campanie catch-up a început, de asemenea, pentru fetele cu vârsta între 13 și 18 ani. Acoperirea vaccinală cu trei doze a fost de 91,4% în primul an (septembrie 2008-august 2009) și 90,1% în al doilea an (septembrie 2009-august 2010) și 65% la campania catch-up 2010. Pregătirea foarte bună a campaniei de vaccinare, campaniile de comunicare dedicate special adolescentelor (comunicare directă), administrarea vaccinului în școală, logistica foarte bună și faptul că debutul campaniei de vaccinare a coincis cu boala și apoi decesul prin cancer de col a unei tinere vedete de televiziune au fost elementele cheie ce au contribuit la succesul vaccinării (14).

Spania. În octombrie 2007 Spania a introdus vaccinul HPV în programul național de imunizare, pentru fetele cu vârste cuprinse între 11 și 14 ani. Vaccinarea s-a efectuat în centre de asistență medicală (în 8 regiuni) și în școli (în 11 regiuni). În primul an de la introducerea vaccinării HPV a fost evaluată acoperirea vaccinală pentru prima și a treia doză, iar rezultatele au fost de 87,2% pentru prima doză și 77,3% pentru a treia doză. Acoperirea vaccinală mai mare a fost observată când s-a efectuat vaccinarea în școli, comparativ cu centrele de asistență medicală. Mesajele negative din presă apărute în timpul campaniei și atitudinea nepotrivită a unor cadre medicale care au afirmat că există informații insuficiente despre eficacitatea și siguranța vaccinului sau că prețul este prea mare, au influențat scăderea acoperirii vaccinale (D3 vs D1) (15).

Anglia. Vaccinarea anti-HPV a început în Anglia, în septembrie 2008 în cadrul Programului de Vaccinare, având ca populație țintă fetele în vârstă de 12 ani. În plus, s-a derulat un program de catch-up (în perioada

2008-2010) care a inclus toate fetele până la vârsta de 18 de ani. Acoperirea vaccinală la nivel național a fost de 89% pentru o doză și 84% pentru toate cele trei doze din programul de rutină (2010/11) și de 66% pentru toate cele trei doze din toate cohortele de rutină și de catch-up combinate (16).

SUA. În SUA vaccinarea anti-HPV a început în cadrul Programului de vaccinare în anul 2006 pentru fetele de 11-12 ani, iar din anul 2009 recomandarea s-a extins și la băieții de 11-12 ani. Pentru fete se recomandă oricare din cele 3 vaccinuri (HPV4, HPV2, HPV9), iar pentru băieți HPV4 sau HPV9. Pentru fetele și băieții cu vârsta cuprinsă între 13-26 ani se recomandă vaccinarea dacă nu au fost vaccinați la vârsta recomandată. Recomandarea se extinde și la bărbații cu imunodeficiențe sau MSM cu vârsta de 22-26 ani (17).

În SUA, acoperirea vaccinală cu cel puțin o doză de vaccin a fost de 60% la fetele de 13-17 ani și de 42% la băieții de 13-17 ani, cu diferențe în funcție de stat (18).

Australia. În Australia vaccinarea a început în anul 2007 fiind recomandată pentru fetele de 12-13 ani, iar din 2013 și pentru băieții de 12-13 ani. Au fost raportate acoperiri vaccinale cu trei doze de vaccin de 73,1% la fete și 60% la băieți (2014). În perioada 2007-2009 a existat un program catch-up pentru fete cu vârsta de 14-26 ani, iar programul catch-up pentru băieții de 14-15 ani s-a derulat până la finalul anului 2014 (19).

Vaccinarea anti-HPV în România

În anul 2008, România a demarat la nivel național campania de vaccinare anti-HPV a fetelor cu vârsta de 9-10 ani, în cadrul programului de oncologie, în aceeași perioadă în care acest vaccin era introdus în diferite alte țări europene.

Imediat după lansarea campaniei de vaccinare, știrile alarmiste, nefundamentate științific, referitoare la reacții adverse și efectele necunoscute, promovate pe de o parte din presă și de mediul online, au creat o stare de confuzie atât în rândul părinților cât și al medicilor. Ca urmare doar 2,57% dintre fetele eligibile au fost vaccinate.

În anul 2009, Ministerul Sănătății a inițiat o campanie de comunicare și informare cu privire la vaccinarea anti-HPV, după care a fost reluată campania de vaccinare, dar acoperirea vaccinală a fost tot foarte scăzută (9%) (20)

Vaccinarea HPV este inclusă în Programul Național de Vaccinare - vaccinarea grupelor populaționale la risc, dar încă nu s-a achiziționat vaccinul necesar. Include 4 cohorte (fete cu vârsta 11-14 ani), dar se va face în funcție de fondurile disponibile, cu o campanie de informare anterioară, cu același produs vaccinal în vederea respectării principiului echității și la solicitarea părinților/reprezentanților legali care vor formula o cerere la medicul de familie. Cererile vor fi centralizate și trimestrial se va solicita direcției de sănătate publică numărul de doze de vaccin necesare (21).

Vaccinarea anti-HPV – Dificultăți și provocări

Japonia. În decembrie 2010 Japonia recomandă vaccinarea gratuită pentru fetele cu vârsta între 12-16 ani, iar acoperirea vaccinală cu 3 doze a fost de 73,6-77,2%. Încurajați de aceste rezultate din aprilie 2013 vaccinul este inclus în programul național de imunizare. În luna iunie 2013, Ministerul Japonez al Sănătății, Muncii și Asistenței Sociale a decis retragerea vaccinului HPV din PNI, pe baza opiniei publice cu privire la reacții adverse grave, care includ: „cazuri grave de durere sau convulsii, dureri articulare sau dificultăți locomotorii”. În luna ianuarie 2014, Comitetul de Investigare a Reacțiilor Adverse postvaccinale japonez concluzionează că nu există nicio dovadă care să sugereze o asociere cauzală între vaccinul HPV și efectele adverse raportate după vaccinare, dar vaccinul nu a mai fost reintrodus în programul național. După suspendare, acoperirea vaccinală a scăzut la 0,6%, doar 49 de fete terminând schema completă de vaccinare (22).

Alte țări cu programe de vaccinare HPV de succes (cum ar fi Australia și Marea Britanie), s-au confruntat cu crize similare dar au reușit să le depășească și au obținut rezultate foarte bune, cu

reducerealeziunilor cervicale precanceroase la nivelul persoanelor vaccinate (16).

În 20 noiembrie 2015, un raport al **Agenciei Europene a Medicamentului (EMA)** a confirmat siguranța vaccinului. EMA a fost solicitată de Danemarca să reinvestigheze efectele adverse (amețelă, leșin, dureri), raportate de adolescente, în urma cărora se suspiciunea că vaccinul ar fi fost responsabil. Raportul EMA este unul din multe care confirmă siguranța vaccinului (23).

De asemenea, **Global Advisory Committee on Vaccine Safety- Statement on Safety of HPV vaccines, 17 December 2015** confirmă faptul că nu au fost identificate probleme de siguranță a vaccinurilor HPV care să impună modificări în recomandările actuale (9).

Studiile efectuate în SUA au arătat că principalii factori care influențează acceptabilitatea vaccinului HPV sunt (24):

- Vaccinul HPV este prezentat de medici, uneori, ca un vaccin **opțional**, față de celelalte vaccinuri care sunt recomandate sau obligatorii

- Vaccinarea HPV este asociată de părinți cu debutul vieții sexuale a fetelor lor.

- Când părinții sunt neîncrezători, personalul medical devine ezitant sau evită să prezinte argumente convingătoare.

- Uneori cadrele medicale (mai ales dacă sunt părinți) împărtășesc părerile părinților, care își consideră copiii prea mici pentru a avea risc de infecție cu HPV, deci pot amâna vaccinul.

- Tinerii care urmează să fie vaccinați sunt frecvent participanți pasivi la decizia de vaccinare care aparține în general părinților.

În concluzie, introducerea unui vaccin nou (inclusiv vaccinul HPV) într-un program de vaccinare este un proces complex care necesită timp, o bună informare a personalului medical și a populației și un parteneriat solid între Autorități – Profesioniști – Mass media – Societate civilă.

Sursele de finanțare

Niciun suport financiar de declarat. Nu există niciun conflict de interese.

Bibliografie

1. Cancer, I.A.f.R.o. *Cervical cancer*. 2012; Available from: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>
2. Maroni R. - Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Official Journal of the European Union, 2003.
3. Broutet N. - WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013.
4. Glance, H.a.a. OECD Indicators. 2011; Available from: http://www.oecd-ilibrary.org/sites/health_glance-2011-en/05/05/01/index.html?itemId=/content/chapter/health_glance-2011-47-en
5. Burd, E.M. - Human Papillomavirus and Cervical Cancer. American Society for Microbiology, 2003.
6. Agency, E.M., *Gardasil*. 2015.
7. Agency, E.M., *Cervarix*. 2015.
8. FDA. FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five

additional types of HPV. 2014; Available from: <http://www.gardasil9.com/about-gardasil9/>.

9. Vaccine, G.A.C.o., *Statement on Safety of HPV vaccines*. 2015.

10. WHO Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. 2014. Second edition.

11. WHO. Database, W.I. Vaccine in National Immunization Programme Update. 2016.

12. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. 2015; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>.

13. ECDC GUIDANCE - Introduction of HPV vaccines in European Union countries—an update. 2012.

14. Potts A, Sinka K., Love J, Gordon R, et al. - *High uptake of HPV immunisation in Scotland –perspectives on maximising uptake*. *Euro Surveill*. 2013; 18(39): pii=20593. Available online: <http://www>

eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20593

15. Limia A, Pachon I - Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain, *Euro Surveill*, 2011, 16(21). pii: 19873.

16. Hughes A, Mesher D, White J, Soldan K - Coverage of the English National human papillomavirus (HPV) Immunisation Programme among 12 to 17 year old females by area-level deprivation score, England, 2008 to 2011. *Euro Surveill*, 2014; 19(2). pii: 20677.

17. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA Jr, Unger ER. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-05):1-30.

18. CDC. HPV Vaccine Coverage Maps – Infographic. 2015; Available from: <http://www.cdc.gov/hpv/infographics/vacc-coverage.html>.

19. Register, N.H.V.P. National (Australia) HPV 3 dose vaccination coverage for

adolescents turning 15 years of age. 2014; Available from: <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data>.

20. Pistol A, Gheorghiu.V., Stănescu A - Vaccinarea HPV – evoluția în România 2008-2015, în Simpozion „Prevenirea infecției cu HPV și a cancerului de col uterin - activități prioritare pentru sănătatea publică, 2016.

21. Ministerul Sănătății. ORDIN Nr. 377/2017 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 223 bis

22. Hanley SJ, Yoshiya E, Ito Y, Kishi R - HPV vaccination crisis in Japan. *The Lancet*, 2015, 385(9987): 2571. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61152-7

23. *** - Outcome of review of human papillomavirus (HPV) vaccines, 20/11/2015.

24. Hughes CC, Jones AL, Feemster KA, Fiks AG. - HPV vaccine decision making in pediatric primary care: a semi-structured interview study. *BMC pediatrics*, 2011. 11(1): 74. doi: 10.1186/1471-2431-11-74.

Abstract

Updates on vaccination against human papilloma virus infection at national and international level

There are more than 500,000 annual cases of cervical cancer recorded on a global scale; of these, 85% of deaths caused by cervical cancer take place in developing countries.

In Europe, 2012, there were 58,348 new cases and 24,397 deaths, of which 33,354 cases (11.3% average incidence) and 12,996 deaths (3.7% average mortality) within the European Union.

Romania is the country with the highest incidence (34.9% in 2012) and mortality (14.2% in 2012) of cervical cancer in the European Union.

Cervical cancer can be prevented due to available vaccines which can prevent the HPV infection and screening tests that can detect cervical lesions while they are still treatable .

The World Health Organisation recommends a comprehensive and multidisciplinary approach in the prevention and control of cervical cancer (HPV vaccination of girls aged 9-13, education regarding safe sexual practices, the risks of smoking, men circumcision, screening for cervical cellular abnormalities and pre-cancerous lesions beginning with the age of 30).

Each country must develop its own vaccination and cervical cancer prevention strategy based on national data and the results of national or regional studies of cost- effectiveness.

In Romania, HPV vaccination is included in the national vaccination program for girls between 11 and 14 years old, but the vaccination will be implemented when the funds will be available.

Keywords: HPV, vaccination, cervical cancer.

REFERATE GENERALE

**Utilizarea serurilor și imunoglobulinelor în profilaxia bolilor
infecțioase – indicații actuale și perspective****Maria Dorina Crăciun^{1,2}, Daniela Pițigoi^{1,3}**

1 -- UMF Carol Davila

2 - SCUC Grigore Alexandrescu

3 - INBI Prof Dr Matei Balș

Rezumat

Amenințarea potențială a armelor biologice ridică problema unor metode de prevenire a îmbolnăvirilor în populația expusă. Singura metodă capabilă să confere protecție într-un timp scurt împotriva agenților biologici este imunoterapia pasivă.

De asemenea, apariția fenomenului de antibioerezistență și emergența unor boli infecțioase fac cu atât mai importantă existența unor noi alternative în terapia și profilaxia bolilor infecțioase.

În prezent, serurile au indicații limitate, utilizându-se atât în terapie (difterie, tetanos, botulism), cât și în profilaxie (tetanos, rabie). Oferă protecție imediată dar de scurtă durată și pot fi utilizate indiferent de statusul imun al persoanei. Pot determina reacții adverse importante (reacțiile serice).

Imunoglobulinele sunt utilizate atât în terapie (botulism, tetanos, rabie) cât și în profilaxie (hepatită A, rujeolă, hepatită B, rabie, tetanos, varicelă, infecția cu citomegalovirus).

În România, Institutul Cantacuzino a produs până în anul 2007 o gamă largă de seruri și imunoglobuline: ser antidifteric, antitetanic, antirabic, antidizenteric, anticărbunos, antiperfringens, antiptiocianic, antistafilococic, precum și imunoglobuline totale (gamaglobulina umană cu administrare intramusculară și gamaglobulina umană cu administrare intravenoasă). În prezent, toate preparatele de seruri și imunoglobuline utilizate în țară sunt importate.

Anticorpii monoclonali (mAb) sunt produse de sinteză care au la origine o singură clonă de limfocite B. În ultimele decenii au fost aprobate preparate de anticorpi monoclonali (mAb) pentru tratamentul cancerului, colitelor ulcerative, bolii Crohn, artritei reumatoide, sclerozei multiple, psoriazisului, lupusului sistemic.

*În prezent, ariile de cercetare pentru anticorpii monoclonali s-au concentrat pe bolile virale pentru care nu există vaccin (infecția cu HIV, Ebola, SARS, MERS) și pe bolile bacteriene cu bacterii producătoare de toxine (*Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*).*

Sunt aprobate pentru utilizarea în bolile infecțioase două preparate – pentru antrax și infecția cu virus sincițial respirator.

Cuvinte cheie - ser, imunoglobuline, anticorpi monoclonali.

**Importanță și scurt istoric al
utilizării produselor care conțin anticorpi**

Anticorpii sunt utilizați de peste un secol în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase. În epoca premergătoare descoperirii și introducerii antibioticelor, anticorpii erau singurele mijloace specifice în tratamentul unor infecții.

Cercetările în acest domeniu au fost numeroase. Au fost acordate 5 premii Nobel pentru descoperiri legate de anticorpi: tratamentul bolilor infecțioase cu anticorpi (1901), descrierea imunității umorale (1908),

definirea structurii chimice a anticorpilor (1972), producerea de anticorpi monoclonali (1984) și explicarea mecanismului diversității anticorpilor (1987) (1).

Serurile sunt produse imunobiologice care au fost larg utilizate în secolul XIX în terapia și profilaxia bolilor infecțioase. Serurile antitetanic și antidifteric au fost descoperite și utilizate din 1890 în profilaxia și tratamentul acestor boli. După anul 1940, odată cu apariția și utilizarea pe scară largă a antibioticelor, utilizarea serurilor se restrânge (2-3).

Serul uman de convalescent a fost pentru prima oară utilizat în prevenția rujeolei în 1907. În deceniile următoare a fost documentată utilitatea serului de convalescent în prevenirea sau ameliorarea bolii, dacă era administrat la persoanele receptive la scurt timp de la expunere (4). În pandemia de gripă din 1918, serul de convalescent a fost utilizat cu succes pentru tratamentul bolnavilor, reducând severitatea complicațiilor și riscul de deces (5).

În anii '30, practica profilaxiei postexpunere prin imunizare pasivă a fost larg răspândită în comunitatea medicală. Descoperirea purificării anticorpilor prin metoda fracționării cu etanol a plasmei umane de către Edwin J. Cohn a condus la producerea imunoglobulinelor. Serul de convalescent a fost înlocuit treptat, iar imunoglobulinele au devenit produse de preferat pentru prevenirea infecțiilor virale sau pentru tratamentul unor infecții determinate de bacterii sau toxinele acestora.

Imunoglobulinele conțin **anticorpi policlonali** (proveniți din mai multe clone de limfocite B).

În ultimele decenii au fost licențiate preparate de **anticorpi monoclonali (mAb)** pentru tratamentul cancerului, colitelor ulcerative, bolii Crohn, artritei reumatoide, sclerozei multiple, psoriazisului, lupusului sistemic. Anticorpii monoclonali (mAb) sunt produse de sinteză care se prepară artificial, având la origine o singură clonă de limfocite B. Două preparate au fost aprobate pentru utilizarea în bolile infecțioase (antrax și infecția cu virus sincițial respirator) (6).

Cu toate că utilizarea serurilor și a imunoglobulinelor s-a restrâns în era antibioterapiei, eficacitatea lor a fost demonstrată în tratamentul și profilaxia unor boli infecțioase (**Tabelul 1**) (4).

În România, Institutul Cantacuzino a produs până în anul 2007 o gamă largă de seruri și imunoglobuline: ser antidifteric, antitetanic, antirabic, antidizenteric, anticărbunos, anti-perfringens, antipiocianic, antistafilococic, precum și imunoglobuline totale (gamaglobulina umană cu administrare intramusculară și gamaglobulina umană cu administrare intravenoasă) (6).

În prezent, toate preparatele de seruri și imunoglobuline utilizate în țară sunt importate.

Serurile (indicații, avantaje și limite, mod de administrare, reacții adverse)

În prezent, serurile au indicații limitate la câteva afecțiuni, utilizându-se atât în terapie (difterie, tetanos, botulism), cât și în profilaxie (tetanos, rabie).

Avantaje

- oferă protecție imediată;
- pot fi utilizate indiferent de statusul imun al persoanei (la imunodeprimați).

Limite

- protecția este de scurtă durată (2-3 săptămâni);
- acțiune limitată, neutralizând doar toxinele sau virusurile circulante, nu și pe cele fixate în celule; din acest motiv este foarte important ca momentul administrării să fie cât mai aproape de momentul presupus infectant sau după debutul simptomelor;
- reacțiile adverse importante (reacțiile serice).

Reacții adverse

Serurile preparate pe animale conțin proteine străine speciei umane care se comportă ca alergene, determinând fenomene de sensibilizare, în special la persoanele cu teren predispus la hipersensibilitate. Riscul este mai mare la persoanele care au mai primit anterior un preparat de ser.

a. Reacții serice imediate:

- Șocul anafilactic apare imediat după administrarea serului, mai frecvent la persoane cu teren atopic sau la cele sensibilizate prin administrări anterioare de ser. Necesită intervenție de urgență (aplicarea unui garou la rădăcina membrului unde s-a administrat serul, adrenalină, antihistaminice, hemisuccinat de hidrocortizon);

- Reacție generală nespecifică (febră, frison, agitație, durere la locul de inoculare). Aceste manifestări pot apărea în primele ore de la administrare. Au evoluție favorabilă după administrare de simptomatice.

b. Reacții serice tardive

- Reacție locală (fenomenul Arthus) apare la 4-5 zile de la administrare. Se manifestă prin inflamație la locul de administrare, care poate evolua spre necroză.
- Reacție generală (boala serului) apare la 6-12 zile de la administrare, rar în 3

săptămâni. La persoanele care au mai primit ser în antecedente, manifestările apar în interval de ore, până la 3 zile.

Se manifestă cu subfebrilitate, erupții, edeme, artralгии. În unele cazuri poate apare angioedem, glomerulonefrită, sindrom Guillain-Barré, nevrite periferice, miocardită.

Manifestările sunt cauzate de complexe imune care se depun în pereții vaselor mici. Evoluția poate fi moderată, cu dispariția spontană a simptomelor în câteva zile, până la 2 săptămâni. Unele cazuri necesită tratament antihistaminic, iar formele severe preparate cortizonice (7-8).

Tabelul 1 - Eficacitatea preparatelor pe baza de anticorpi în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase

<i>Infecția</i>	<i>Profilaxie</i>	<i>Terapie</i>
Infecții bacteriene		
<i>Infecții respiratorii (streptococice, pneumococice, meningococice, Haemophilus influenzae)</i>	<i>Dovedită (NR)^{a, b}</i>	<i>Dovedită (NR)^b</i>
<i>Difterie</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Dovedită</i>
<i>Pertussis</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>
<i>Tetanos</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Dovedită</i>
Alte infecții cu clostridii		
<i>C. botulinum</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Dovedită</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Posibile beneficii</i>
Infecții stafilococice		
<i>Sindromul șocului toxic</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Posibile beneficii</i>
<i>Rezistențe la antibiotice</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Posibile beneficii</i>
<i>S. epidermidis la nou-născuți</i>	<i>Posibile beneficii</i>	<i>Nu a fost studiat</i>
<i>Infecții invazive streptococice (sindrom șoc toxic)</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Posibile beneficii</i>
<i>Nou-născuți la risc înalt</i>	<i>Posibile beneficii (NR)</i>	<i>Posibile beneficii</i>
<i>Șoc, terapie intensivă, traumatisme</i>	<i>Posibile beneficii (NR)</i>	<i>Nedovedită</i>
Infecții cu Pseudomonas		
<i>În fibroza chistică</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>În arsuri</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
Infecții virale		
<i>Hepatita A</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Hepatita B</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Hepatita C</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Infecția HIV</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>
<i>Infecții cu virusul sincițial respirator</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>
<i>Infecții cu Citomegalvirus</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Posibile beneficii</i>
<i>Infecții cu Virus Epstein Barr</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>
<i>Infecții cu Herpes simplex</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>
<i>Infecții cu Virus varicelo-zosterian</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>
<i>Infecții cu parvovirusuri</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Dovedită (NR)^b</i>
<i>Infecții cu enterovirusuri</i>	<i>Dovedită (NR)^b</i>	<i>Dovedită (NR)^b</i>
<i>La nou-născuți</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Posibile beneficii</i>
<i>Ebola</i>	<i>Posibile beneficii</i>	<i>Nedovedită</i>
<i>Rabie</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Rujeolă</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Rubeolă</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Oreion</i>	<i>Nedovedită (NR)</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Encefalită de căpușă</i>	<i>Posibile beneficii</i>	<i>Nici un beneficiu</i>
<i>Vaccinia</i>	<i>Dovedită</i>	<i>Dovedită</i>

(adaptat după Margaret A. Keller)

^a NR nerecomandată;

^b Cu excepția pacienților cu imunodeficiențe.

Mod de administrare

Administrarea serurilor se practică numai în spital. Se vor respecta indicațiile producătorului cuprinse în prospectul preparatului de ser privind schema și modul de administrare.

Administrarea serului se va face sub protecția unei doze de preparat antihistaminic sistemic. Având în vedere riscul unei reacții de tip anafilactic, este necesară prezența trusei de urgență antișoc.

Se va efectua o anamneză prealabilă pentru evidențierea terenului alergic (urticarie, astm, alergii alimentare, rinite etc.) sau/și a administrărilor anterioare de ser (risc de dezvoltare a anticorpilor antiser).

Înainte de administrarea de ser este necesară testarea sensibilității pacientului. Cel mai utilizat test de sensibilitate este cel intradermic, care constă în injectarea strict intradermică, pe fața anterioară a antebrațului, a 0,1 ml. ser diluat (1/100 sau 1/1000). Testul este pozitiv dacă după 30 de minute apare o congestie locală de 2-5-10 mm, eventual însoțită de edem.

Dacă testul este negativ, doza indicată de ser poate fi administrată intramuscular. Pacientul trebuie urmărit minim 30 de minute. Există situații în care este necesară administrarea unei cantități de ser intravenos (tratamentul cazurilor de difterie sau botulism). Se va dilua serul și se va administra lent intravenos, conform instrucțiunilor producătorului, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru semne și simptome de anafilaxie (8).

Dacă testul de sensibilitate este pozitiv se practică scheme de desensibilizare în funcție de preparat. Schema minimă constă în administrarea unor cantități progresiv crescute, începând cu o diluție de ser 1/10, iar schema extinsă cu diluția 1/100 sau 1/1000. Administrarea se face inițial subcutanat, iar ulterior intramuscular (în deltoid sau în cvadriceps – nu fesier). Se așteaptă 15-30 de minute între două administrări, urmărindu-se reacțiile locale sau generale (6).

Pentru preparatele cu administrare intravenoasă, schema de desensibilizare începe cu diluții 1/1000 și cantități progresiv crescând, începând de la 0,1 ml., păstrând un interval de 15 minute între doze și observând pacientul pentru apariția fenomenelor de anafilaxie.

Administrarea de ser în cadrul unei proceduri de desensibilizare trebuie să fie continuă deoarece, dacă administrarea este întreruptă, protecția realizată prin desensibilizare va fi pierdută (8).

Imunoglobulinele (indicații, avantaje și limite, mod de administrare, reacții adverse)

Clasificare / tipuri de preparate

- imunoglobuline totale pentru administrare intravenoasă (IVIG) sau intramusculară (IG);
- imunoglobuline cu titru înalt de anticorpi de la donatori convalescenți sau imunizați (IG specifice).

Avantaje

- risc mult mai redus de reacții anafilactice;
- nu determină reacții adverse de tip boala serului;
- pot fi administrate repetat, fără risc de sensibilizare;
- nu prezintă risc de transmitere a virusurilor HIV, VHC, VHB datorită metodelor de obținere și a testării donatorilor (10).

Limite

- eficacitatea este dependentă de precocitatea administrării;
- durata scurtă a protecției (câteva luni);
- dificultatea de a găsi un număr mare de donatori poate duce la discontinuități privind disponibilitatea sau la cantități insuficiente;
- lipsa de omogenitate a compoziției în anticorpi pentru preparatele de imunoglobulină totale;
- costul ridicat de producție

Administrarea se face în funcție de tipul de preparat, intravenos sau intramuscular (IG).

Reacții adverse

- pot apărea reacții locale ușoare la locul de inoculare sau febră;
- după preparatele IV au fost descrise febră, cefalee, mialgii, grețuri sau vărsături;
- în general sunt manifestări ușoare sau moderate, cu evoluție autolimitată;
- foarte rar pot apărea fenomene de hipersensibilitate sau anafilaxie (8).

În prezent, imunoglobulinele sunt utilizate într-o serie de afecțiuni, atât în terapie cât și în profilaxie (Tabelul 2).

Tabelul 2 - Preparate de anticorpi policonali (imunoglobuline) utilizate în bolile infecțioase

Preparat*	Descriere	Afecțiunea	Indicație preparat
SIG	Imunoglobulină serică totală	Rujeolă Hepatita A	Profilaxie postexpunere rujeolă Profilaxie hepatită A (postexpunere/călători)
BIG	Imunoglobulină specifică antitotulinică	Botulism nou-născut (toxine A, B)	Terapie copii < 1 an
CMV-IG	Imunoglobulină specifică antivirus citomegalic	Infecție CMV	Profilaxie în transplantul de organe
HBIG	Imunoglobulină specifică antihepatită B	Hepatita B	Profilaxie postexpunere Profilaxie în transplantul de organe
HRIG	Imunoglobulină specifică antirabică	Rabie	Profilaxie postexpunere
TIG	Imunoglobulină specifică antitetanos	Tetanos	Profilaxie postexpunere
VIG	Imunoglobulină specifică antivaccinia	Vaccinia	Profilaxie postexpunere
VZIG	Imunoglobulină specifică antivarielă-zoster	Varicelă	Profilaxie postexpunere

*) Denumire produs licențiat în S.U.A.

(adaptat după Graham și Ambrosino)

Utilizarea serurilor și imunoglobulinelor în profilaxia postexpunere

Tetanos

În profilaxie se utilizează ser antitetanic sau imunoglobuline specifice antitetanice.

Plăgile cu risc tetanigen sunt cele care îndeplinesc cele două condiții obligatorii: contaminarea plăgii cu pământ și existența condițiilor de anaerobioză.

Exemple de plăgi tetanigene (9):

- Plăgi (aparente/inaparente, minore/majore) murdărite cu pământ, bălegar sau praf de stradă;
- Plăgi înțepate cu așchii, spini, cuie, corn de vită, altele (chiar și după închiderea spontană a plăgii);
- Plăgi prin mușcături de animale;
- Plăgi cu retenția de corpi străini în țesuturi;
- Plăgi anfractuse cu zdrobiri de țesuturi;
- Plăgi cu țesuturi devitalizate;
- Plăgi survenite în cursul accidentelor de circulație;
- Plăgi infectate;
- Plăgi ale cordonului ombilical survenite în urma folosirii de instrumente nesterile sau aplicarea de pansamente improvizate (nesterile) pe plaga ombilicală;

- Fracturi deschise;
- Avort empiric;
- După unele proceduri chirurgicale: circumcizie;
- Arsuri de gradul II sau III;
- Ulcere varicoase cronice infectate.

Atitudinea în plaga cu potențial tetanigen, conform metodologiei naționale CNCSBT, este următoarea (9):

I. Măsuri de protecție nespecifice obligatorii în plaga tetanigenă

- Curățirea chirurgicală, aseptizarea plăgii (rol primordial în prevenirea tetanosului prin plăgi);
- Administrarea de antibiotice **profilactic** (Penicilină G și Metronidazol – doză unică) sau **terapeutic** – în caz de suprainfectare a plăgii (Penicilină G / Eritromicină și Metronidazol).

II. Măsuri de protecție specifice în plaga tetanigenă

Se aplică diferențiat, în funcție de antecedentele vaccinale. Astfel:

La persoanele cert primovaccinate complet sau revaccinate antitetanic

- Se va administra, în maximum 24 de ore de la producerea plăgii, pe cale intramusculară, o singură doză de 0,5 ml.

vaccin tetanic adsorbit (VTA) sau preferabil vaccin diftero-tetanic tip adult (dT), în funcție de vârstă și disponibilitatea unității medicale:

- pentru copiii sub 7 ani – DTPa sau VTA;
- pentru copiii 7 - 9 ani și pentru persoanele peste 65 ani – dT sau VTA;
- pentru persoanele 10 - 64 ani – dTpa sau dT sau VTA.

În administrarea dozei de vaccin se va lua în considerare și data ultimei doze de vaccin tetanic:

- în cazul plăgilor majore și contaminate, dacă persoana nu a primit anatoxina tetanică în ultimii 5 ani;

- în cazul plăgilor minore și necontaminate, dacă persoana nu a primit anatoxina tetanică în ultimii 10 ani.

La persoanele cert imunizate antitetanic nu se administrează imunoglobuline specifice sau ser antitetanic în caz de producere a unei plăgi superficiale. Excepție fac cazurile de politraumatisme grave însoțite de stare de șoc și pierderi masive de sânge, și persoanele infectate HIV.

La persoanele nevaccinate sau cu antecedente vaccinale incerte sau incomplete

Se administrează imunoglobuline specifice antitetanice în doză unică:

- 250 de unități sau, în cazuri grave, 500 de unități (plăgi cu risc tetanigen crescut cu vechime mai mare de 12 ore, persoane cu greutate de peste 90 kg și/sau prezență sau risc de contaminare masivă);

- în alt loc decât vaccinul tetanic; se folosesc seringi diferite.

În cazul în care acestea nu sunt disponibile, se administrează ser antitetanic în doză unică.

Administrarea de ser antitetanic se va face în condiții de spitalizare, după o anamneză amănunțită privind antecedente alergice și testarea sensibilității (test intradermic) și schema de desensibilizare corespunzătoare. Doza de ser antitetanic variază între 3.000 – 20.000 U.A.I. (în funcție de greutatea plăgii).

Profilaxia tetanosului neonatorum la copiii născuți în afara maternității

-Curățirea chirurgicală și aseptizarea plăgii ombilicale: toaleta plăgii ombilicale cu excizia părții infectate, pansament steril și supravegherea corectă obstetricală a lăuziei precoce;

-Administrarea de antibiotic la nou-născut: Penicilină G, timp de 7-10 zile, în doză zilnică de 400.000 U.I.;

-Seroprofilaxia antitetanică a nou-născutului: 500 U.A.I. ser antitetanic în doză unică (9).

Rabie

Serul antirabic se obține din sângele cabalinelor hiperimunizate cu antigen rabic. Este indicat în profilaxia împotriva rabiei la pacienții ce prezintă risc de infecție. Riscul de infecție, care este apreciat prin riscul rabigen al plăgii, este determinat de un cumul de factori: riscul regional (zone cu enzootie rabică), sănătatea animalului cunoscut, sediul plăgii și dacă animalul este necunoscut sau sălbatic (10).

Doze: 40 U.I./kg ser heterolog de cal. Dacă regiunea anatomică permite, se administrează întreaga doză local; în caz contrar, cantitatea ce rămâne se administrează intramuscular la distanță de locul infiltrației. Dacă nu este disponibil imediat, serul nu se va administra mai târziu de 7 zile (10).

Imunoglobulinele specifice obținute din sângele recoltat de la persoane care au fost vaccinate cu vaccin rabic sunt recomandate persoanelor care prezintă mușcături cu potențial rabigen (mușcături provocate de animale turbate, animale sălbatice, mușcături în zona capului, a membrelor superioare, a organelor genitale).

- se administrează o singură doză, la începutul tratamentului profilactic (în primele 24 - 72 de ore de la mușcătură). Administrarea se face prin infiltrare în jurul plăgii atunci când zona anatomică permite (jumătate din doză), iar restul intramuscular;

- doza este de 20 U.I./kg, indiferent de vârstă;
- durata protecției este de 21 de zile;
- nu se amestecă în aceeași seringă cu vaccinul.

Notă: în profilaxia postexpunere, în funcție de evaluarea riscului rabigen al plăgii, se va face **indicația de vaccinare** sau, în cazuri la care riscul rabigen este crescut, de **administrare concomitentă de imuno-globuline sau ser și vaccinare cu vaccin rabic (6, 10).**

Rujeola

- imunoglobulinele administrate în primele 6 zile după expunere previn boala sau determină o evoluție atenuată a acesteia;
- durata protecției este de 3 - 4 luni;
- recomandate pentru:
 - persoane care au o contraindicație la vaccin;
 - femei însărcinate;
 - alergii la componentele vaccinului;
 - imunodepresii;
 - contactii din focarul de rujeolă care au afecțiuni imunodeprimante.

- doza recomandată este de 0,5 ml/kgc.

Eficacitatea imunoglobulinelor în prevenirea rujeolei la contactii din focar este foarte mare (100%) dacă sunt administrate în intervalul de timp optim **(11).**

Notă: în profilaxia postexpunere în rujeolă, **vaccinarea ROR** este indicată în primele 72 de ore de la expunere (administrare începând cu vârstă de 7 luni sau 9 luni în funcție de produsul vaccinal).

Imunoglobulinele se administrează la cei cu contraindicații la vaccin.

Hepatita virală tip A

Imunoglobulinele totale (SIG) se administrează înainte de expunere sau **în primele 7 - 14 zile după expunere.**

- durata protecției este de circa de 3 luni;
- recomandate pentru:
 - copiii expuși la VHA cu vârsta sub 1 an;
 - contactii cazului de hepatită A;
 - persoane expuse SI care au contraindicație la vaccin;
 - adulți peste 40 ani;
 - persoane cu boli cronice hepatice **(12).**

- doza recomandată este de 0,02- 0,05 ml/kgc.

Notă: în profilaxia postexpunere este recomandată **vaccinarea cu vaccin hepatitic A** în primele 2 săptămâni de la expunere. Imunoglobulinele standard se administrează la cei cu contraindicație la vaccin.

Hepatita B

- la nou-născutul din mame purtătoare de VHB – administrare în primele 12 - 24 de ore de la naștere, împreună cu prima doză de vaccin hepatitic B (13);

- expuneri accidentale ale cadrelor medicale la sânge, produse patologice – administrare în primele 72 de ore;

- expunere prin contact sexual neprotejat cu o persoana sigur infectată cu VHB – administrare în primele 14 zile.

Notă: în profilaxia postexpunere, **vaccinarea cu vaccin hepatitic B** se face concomitent cu administrarea de imunoglobuline specifice (dar în locuri anatomice diferite). Astfel:

- pentru nou-născut (mama AgHBs+), vaccinarea se face în primele 12 – 24 de ore de la naștere;

- în cazul expunerii la sânge / produse, vaccinarea se recomandă în primele 72 ore;

- în cazul contactului sexual neprotejat se recomandă vaccinarea în primele 14 zile.

Varicela

- persoane susceptibile și care sunt la risc de a dezvolta o formă severă de varicelă;

- persoane cu afecțiuni imunodeprimante;

- nou-născuți din mame care au prezentat semne/simptome de varicelă cu 5 zile înainte de naștere sau în primele 2 zile după naștere;

- născuți prematur expuși (contacti) și ai căror mame sunt nevaccinate;

- femei însărcinate expuse.

Notă: în profilaxia postexpunere este recomandată **vaccinarea cu vaccin varicelos** în primele 96 ore (3 - 5 zile) de la expunere (doza a II-a la 4 - 8 săptămâni peste vârsta de 13 ani sau la 3 luni până la 13 ani) sau imunoglobuline specifice în primele 96 ore de la expunere (la cei cu contraindicații la vaccin).

Perspective în domeniul utilizării anticorpilor în bolile infecțioase

Odată cu descoperirea anticorpilor monoclonali (mAb) au apărut noi perspective în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase.

Anticorpii monoclonali au un risc redus de transmitere a infecțiilor cu cale de transmitere parenterală și determină un număr redus de reacții adverse după administrare. Alte avantaje sunt reprezentate de potența crescută și implicit de un volum mai redus, precum și de posibilitatea administrării intramusculare.

Apariția fenomenului de antibio-rezistență și emergența unor boli infecțioase fac cu atât mai importantă existența unor noi alternative în terapia și profilaxia bolilor infecțioase (14).

Amenințarea potențială a armelor biologice ridică problema unor metode de prevenire a îmbolnăvirilor în populația expusă. Singura metodă capabilă să confere imunitate într-un timp scurt împotriva agenților biologici

este imunoterapia pasivă. Aceasta poate conferi protecție imediată indiferent de statusul imun al persoanei respective. Anticorpii specifici sunt activi împotriva unor potențiali agenți ai bioterorismului (antrax, variolă, toxină botulinică, tularemie, pestă) (15).

Există deja un preparat de mAb licențiat împotriva antraxului. Este însă importantă dezvoltarea, producerea și existența unor stocuri de produse conținând anticorpi împotriva acestor agenți. Pentru aceasta este necesară dezvoltarea de noi tehnologii care să poată răspunde rapid la o posibilă amenințare de acest fel.

În prezent, ariile de cercetare pentru anticorpii monoclonali s-au concentrat pe bolile virale pentru care nu există vaccin (HIV, Ebola, SARS, MERS) și pe bolile bacteriene cu bacterii producătoare de toxine (antrax, *Clostridium difficile*). Există o serie de produse în stadiu avansat de dezvoltare, oferind o nouă perspectivă în profilaxia și tratamentul unor boli infecțioase (Tabelul 3) (1).

Tabelul 3. Stadiul dezvoltării anticorpilor monoclonali pentru profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase

Afecțiune	Tipul anticorpilor monoclonali /denumire	Stadiul	Indicație
Virus sincițial respirator	Anticorpi monoconali umanizați (palivizumab) *	Aprobat în 1998	Profilaxie la nou-născuți și copii cu risc crescut
Antrax	Anticorpi monoconali umani (raxibacumab)	Aprobat în 2012 în SUA	Postexpunere
Infecția cu <i>C. difficile</i>	Anticorpi monoconali umani anti toxină C. difficile (combinație de 2 mAb)	Faza 3	Prevenirea diareei recurente
Ebola	Anticorpi monoconali umanizați anti virus Ebola Zair (combinație de 3 mAb)	Faza 2/3	Postexpunere
Hepatita C	Anticorpi monoconali umani anti virus hepatită C	Faza 2	Profilaxie în transplantul hepatic
HIV-1	Anticorpi monoconali umani anti HIV	Faza 2	Prevenirea infecției și terapie potențială
Gripa	Anticorpi monoconali umani anti virus gripal tip A (combinație de 2 mAb)	Faza 2	Tratament forme severe
Rabie	Anticorpi monoconali umani anti virus rabic	Faza 2/3	Postexpunere
Rabie	Anticorpi monoconali umani anti virus rabic (combinație de 2 mAb)	Faza 2a	Postexpunere

(adaptat după Graham și Ambrosino)

*) convenția privind terminația denumirii produselor mAb: -omab (murin); -ximab (chimeric); -zumab (umanizati); -umab (uman).

Bibliografie

1. Graham BS, Ambrosino DM - History of passive antibody administration for prevention and treatment of infectious diseases. *Curr Opin HIV AIDS*, 2015, 10(3):129–134.
2. Casadevall A - Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis*, 1996, 2: 200–208.
3. Hey A - History and practice: antibodies in infectious diseases. *Microbiol Spectrum* 2015, 3(2): AID-0026-2014.
4. Keller MA, Stiehm R - Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(4) : 602–614.
5. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann. Int. Med.* 2006; 145(8):599-609.
6. Caplan-Tacu DM, Florea V, Ciufecu C - Imunoprofilaxia.Imunoterapia.Ghid practic, Editura Ex Ponto 2001, pp 107-134.
7. Chiotan M - Boli Infecțioase. Editura Național, 1998, pp.119-126.
8. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds) - Red Book, 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed., 2012, American Academy of Paediatrics, chapter Passive Immunization, pp: 56-68.
9. <http://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/tetanos/452-metodologie-supraveghere-tetanos/file>(accesat în 23 /01/2018)
10. http://www.mateibals.ro/html/docbals/antirabic/protocol_antirabic.pdf (accesat în 24 /01/2018)
11. Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, Rosen JB - Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting—New York City, 2013, *Clin. Infect. Dis.*, 2017, 65(11): 1843–1847.
12. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(No. RR-7). Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5507a1.htm>
13. <http://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/hepatite-virale-b-si-c/627-metodologia-de-supraveghere-a-hepatitelor-virale-tip-b-si-c-actualizare-30-01-2017/file> (accesat în 24 /01/2018)
14. Casadevall A - Passive antibody therapies: progress and continuing challenges. *Clin. Immunol.* 1999, 93:5–15.
15. Casadevall A. Passive Antibody Administration (Immediate Immunity) as a Specific Defense Against Biological Weapons. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, 8(8): 833-841.

Abstract

The potential threat of biological weapons raises the question of methods of preventing illness in the exposed population. The only method capable of providing short-term protection against biological agents is passive immunotherapy.

Also, the emergence of the antibiotic resistance and the emergence of infectious diseases make it even more important to have new alternatives in the therapy and prophylaxis of infectious diseases.

Currently, sera have limited indications, using both in therapy (diphtheria, tetanus, botulism) and in prophylaxis (tetanus, rabies). Provides immediate, but short-term protection, can be used irrespective of the person's immune status but can cause important side effects (serum reactions).

Immunoglobulins are used both in therapy (botulism, tetanus, rabies) and prophylaxis (hepatitis A, measles, hepatitis B, rabies, tetanus, varicella, and cytomegalovirus).

*In Romania, the Cantacuzino Institute has produced up to 2007 a wide range of serums and immunoglobulins (against diphtheria, tetanus, rabies, dysentery, *Cl. perfringens*, *Ps.**

aeruginosa, Staphylococcus) and total immunoglobulins (intramuscular human gammaglobulin and human gammaglobulin with intravenous administration). Nowadays, all serum and immunoglobulin preparations used in the country are imported.

Monoclonal antibodies (mAbs) are synthetic products that have a single clone of B lymphocytes. In the last decades, monoclonal antibody preparations (mAbs) have been approved for the treatment of cancer, ulcerative colitis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, systemic lupus.

Research areas have focused on viral diseases for which there is no vaccine (HIV infection, Ebola, SARS, MERS) and on bacterial toxin producing bacteria (Bacillus anthracis, Clostridium difficile).

They are approved for use in two infectious diseases - for anthrax and respiratory syncytial virus infection.

Key words: Sera, immunoglobulins, monoclonal antibodies

METODOLOGII DE SUPRAVEGHERE

Metodologia de supraveghere a infecției urliene

Document elaborat de Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile

I. Denumirea și încadrarea bolii

Infecția urliană se poate manifesta clinic prin următoarele forme: Oreion/ Parotidita epidemică (Cod CIM: B26), Orhita urliană (Cod CIM: B26.0) sau Ooforita urliană, Pancreatita urliană (Cod CIM: B26.3), Meningita urliană (Cod CIM: B26.1), Encefalita urliană (Cod CIM: B26.2), Oreionul cu alte complicații (Cod CIM: B26.8), Oreionul fără complicații (Cod CIM: B26.9).

II. Fundamentare

Infecția urliană este o boală infecțioasă transmisibilă larg răspândită în lume, cu impact semnificativ asupra stării de sănătate a populației, în special la copii, adolescenți și adulți tineri. Prevenirea infecției și a consecințelor sale posibile este realizabilă prin vaccinare. Cadrul general al supravegherii epidemiologice și controlul infecției este reglementat atât în Uniunea Europeană (*Deciziile 1082/CE, 2002/253/CE, 2012/506/CE* cu recomandarea raportării cazurilor prin sistem Tessy), cât și în Legislația din România (*H.G. nr. 589/2007* pentru raportare și *H.G. nr. 124/2013* respectiv *OMS nr. 377/2017* privind Programele Naționale de Sănătate pentru anii 2017 – 2018).

Ținând cont de recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) fiecare țară membră a OMS trebuie să adapteze sistemul de supraveghere a infecției urliene în funcție de specificul epidemiologic existent.

În acest context se adoptă prezenta “*Metodologie de supraveghere a infecției urliene*”, în concordanță cu Legislația din România în vigoare și cerințele UE.

III. Scop

Supravegherea epidemiologică și controlul infecției urliene pe teritoriul României.

IV. Obiective

Depistarea cazurilor de infecție urliană în vederea limitării focarelor.

V. Definiții de caz

Infecția urliană

Criterii clinice

Orice persoană care prezintă **febră** și **cel puțin un** criteriu dintre următoarele trei:

1. Apariția bruscă a unei tumefieri a glandei parotide sau a altor glande salivare
2. Orhită
3. Meningită

Criterii de laborator

Cel puțin un criteriu dintre următoarele trei:

1. Izolarea virusului urlian dintr-o probă clinică
2. Detectarea acidului nucleic al virusului urlian
3. Formarea anticorpilor specifici virusului urlian caracteristici infecției acute, în ser sau în salivă.

Rezultatele de laborator (identificarea anticorpilor specifici) trebuie interpretate în concordanță cu statusul vaccinal.

Algoritm interpretare rezultate

Anticorpii de tip **IgM** sunt detectabili în **ser la 2 - 4 zile după debutul simptomelor**, ating un vârf la aproximativ o săptămână, persistă timp de circa 3 luni și sunt rareori detectabili mai mult de 6 luni după infecție.

Probele recoltate în faza acută a bolii clinic manifeste sau la 2 săptămâni de la momentul expunerii la o sursă de infecție a unei persoane receptive sunt utile pentru identificarea anticorpilor de tip **IgM** specifici

virusului, prezența acestora susținând diagnosticul de infecție recentă.

Absența anticorpilor IgM specifici sugerează lipsa unei infecții acute cu virus urlian, dar în cazul nedetectării anticorpilor IgM (datorită sensibilității truselor comerciale utilizate pentru detectarea anticorpilor specifici IgM și posibilelor reacții încrucișate cu alte etiologii), **la un caz clinic de parotidită cu simptomatologie relevantă, în absența altui diagnostic dovedit, cazul va fi diagnosticat în baza criteriilor clinice și/ sau epidemiologice.**

Diagnosticul serologic bazat pe detectarea anticorpilor specifici de tip IgG –ser recoltat în convalescență sau la 2-3 săptămâni după expunere - necesită urmărirea în dinamică a evoluției titrurilor de IgG specifici (creșterea titrului de cel puțin 4 ori) sau evidențierea seroconversiei de la absența anticorpilor de tip IgG la detectarea acestora (probe duble de ser recoltate la o distanță de 12-14 zile).

Prezența anticorpilor specifici de tip IgG, fără anticorpi din clasa IgM detectabili, sugerează o infecție cu virus urlian în antecedente sau imunizare prin vaccinare.

Criterii epidemiologice

Legătură epidemiologică prin transmiterea de la om la om.

Clasificarea cazurilor

A. Caz posibil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice.

* pentru parotidită caz posibil = caz confirmat clinic, netestat sau *testat cu rezultat negativ și simptomatologie clinică sugestivă pentru PAROTIDITĂ*

B. Caz probabil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice și prezintă o legătură epidemiologică obiectivă (contact recunoscut cu un caz confirmat cu laboratorul în perioada de maxim 25 zile anterior debutului)

C. Caz confirmat

Orice persoană care nu a fost vaccinată recent (cu 6 săptămâni înainte de debutul bolii)

și care corespunde criteriilor de laborator (diagnostic de laborator).

În cazul vaccinării recente (pentru cazurile testate): orice persoană la care se detectează o tulpină a virusului sălbatic urlian.

NOTĂ: Diagnosticul de laborator se asigură prin P.N. 1.2 – Boli transmisibile prioritare **NUMAI** pentru focarele de colectivitate* cu cel puțin 3 cazuri de infecție urliană și de la cazurile sporadice cu evoluție gravă sau cu complicații.

Celelalte cazuri dintr-un focar vor fi clasificate „**probabile**” prin legătură epidemiologică cu un caz confirmat cu laboratorul, diagnosticat „infecție urliană”, cu respectarea criteriilor epidemiologice relevante, în caz contrar vor fi clasificate ca și cazuri posibile.

În situația cazurilor sporadice de infecție urliană, fără o legătură epidemiologică depistată, diagnosticul se elaborează pe criterii clinice, cu clasificarea finală în fișa de supraveghere „caz posibil”.

**colectivități = unități de învățământ (primar/secundar/universitar/ post-universitar), instituții pentru îngrijiri de zi, instituții de ocrotire și îngrijire socială, unități sanitare, internate, întreprinderi, unități militare.*

VI. Tip supraveghere și populația țintă

Pasivă, bazată pe depistarea, raportarea și investigarea epidemiologică a tuturor cazurilor posibile de infecție urliană, după caz, investigarea etiologică a situațiilor definite prin metodologie.

Populația: toți rezidenții României.

VII. Perioada de supraveghere

Permanent.

VIII. Culegerea și validarea datelor

a. Sursa datelor:

- toți furnizorii de servicii medicale.

b. Raportare/ Frecvența raportării:

- raportarea cazurilor de infecție urliană se face conform HG 589/2007. Fiecare caz va primi un cod la prima sa raportare pe Fișa Unică de Raportare (FUR) și acest cod se va

menține pe fișa specifică de supraveghere a infecției urliene. Acest cod este emis de către DSP județeană/a municipiului București.

c. Formulare de raportare: **FUR**, completată de furnizorul de servicii care a emis diagnosticul de infecție urliană (parotidită epidemică/ oreion sau alte manifestări ale infecției specifice) și **fișa de supraveghere a infecției urliene (Anexa 1)**, completată după finalizarea investigației epidemiologice și clasificarea cazului. În cazul apariției unor focare de colectivitate (min. 3 cazuri/ focar), DSPJ va completa și trimite **Anexa 6 - Ancheta epidemiologică preliminară** în maxim 48 de ore de la declararea focarului, respectiv **Ancheta epidemiologică finală**, în maxim 48 de ore de la închiderea focarului.

Responsabilitatea completării FUR îi revine medicului care a emis diagnosticul. În FUR sunt menționate criteriile clinice de diagnostic, după caz legăturile epidemiologice ale cazului sau, după caz, diagnosticul de laborator.

Responsabilitatea completării fișei de supraveghere specifice, respectiv clasificarea cazului, revine medicului epidemiolog din DSP județeană/a municipiului București.

Responsabilitatea completării fișei de supraveghere focar, respectiv clasificarea cazurilor din focar, revine medicului epidemiolog din DSP județeană/a municipiului București.

IX. Circuitul informațional

Pentru toate cazurile de infecție urliană depistate toți furnizorii de servicii medicale vor completa **fișa unică de raportare (conform HG 589/2007)** care va urma circuitul prevăzut în ordinul MS nr.1466/2008.

- Medicul de familie, medicul din ambulator și medicul din spital, pe baza simptomatologiei clinice, emite un diagnostic (ex: parotidită epidemică cu sau fără alte manifestări) în baza căruia completează FUR-ul pe care îl remite **în max. 5 zile** la DSP județeană/a municipiului București.

- **În situația apariției unui focar în colectivitate, a unor forme complicate/**

grave sau a unui eveniment neașteptat/necunoscut suspectat de a fi legat de o infecție urliană - acesta va fi raportat în 24 ore telefonic sau prin fax la DSP județeană/a municipiului București.

DSP județeană /a municipiului București va raporta aceste date la CRSP în aceeași zi, iar CRSP va transmite raportarea la CNSCBT de asemenea, în aceeași zi prin intermediul raportării zilnice conform Ordinului MS nr. 1466/2008.

Laboratorul CRSP comunică rezultatele (**Anexa 3**) la DSP județeană/a municipiului București și la CNSCBT. Rezultatele vor fi comunicate în cel mai scurt timp, în funcție de posibilitatea de acumulare a unui număr suficient de probe care să permită testarea cu laboratorul.

Fișa de supraveghere a infecției urliene (**Anexa 1**) va fi completată de către medicul epidemiolog din cadrul DSP județeană/a municipiului București după finalizarea investigației epidemiologice și clasificarea cazului și va fi transmisă în **format folio lizibil, lunar, doar la CRSP până cel târziu pe data de 10 a lunii următoare, urmând ca după verificare și validare, fișele să fie trimise de către CRSP către CNSCBT până la data de 15 ale lunii.**

Toate informațiile din fișa de supraveghere sunt obligatoriu de completat corect!

La nivel național va fi utilizată o bază unică de date în format EpiInfo, creată de CNSCBT și distribuită către CRSP, care au obligația de a valida și introduce datele, precum și de a transmite prin e mail baza completată lunar, **până la data de 15 ale lunii în curs** pentru luna precedentă către CNSCBT.

X. Investigarea cu laboratorul

Se recoltează probe biologice conform protocolului de laborator (**Anexa 4**) de la cazurile diagnosticate „infecție urliană”, încadrată la diagnosticul CIM B26 și conform criteriilor stabilite prin prezenta metodologie.

Probele biologice recoltate de la subiecții investigați conform criteriilor de selectare cuprinse în metodologie vor fi trimise /expediate către CRSP-ul desemnat prin metodologie (**Anexa 5**), de către DSP județeană în teritoriul căreia a fost recoltată proba.

Serurile vor fi trimise însoțite de „Buletinul de însoțire al serului pentru diagnosticul infecției urliene”, cât mai repede posibil, de către DSPJ către unul din laboratoarele INSP, astfel:

- Către laboratorul **INSP din București** vor trimite probele biologice următoarele DSPJ: Argeș, Brăila, Buzău, Mun. București, Călărași, Constanța, Dâmbovița, Giurgiu, Ialomița, Ilfov, Prahova, Teleorman, Tulcea

- Către laboratorul **INSP din Cluj Napoca** vor trimite probele biologice următoarele DSPJ: Alba, Bihor, Bistrița-Năsăud, Brașov, Cluj, Covasna, Harghita, Maramureș, Mureș, Sălaj, Satu Mare, Sibiu

- Către laboratorul **INSP din Iași** vor trimite probele biologice următoarele DSPJ: Bacău, Botoșani, Galați, Iași, Neamț, Suceava, Vrancea, Vaslui

- Către laboratorul **INSP din Timișoara** vor trimite probele biologice următoarele DSPJ: Arad, Caraș Severin, Dolj, Gorj, Hunedoara, Mehedinți, Olt, Vâlcea, Timiș

Numai serurile însoțite de „Buletinul de însoțire al serului pentru diagnosticul infecției urliene” vor fi lucrate în Laboratoarele INSP din fondurile PN I.2 (**Anexa 2**).

NOTĂ: diagnosticul de laborator se asigură din P.N.I.2 – Boli transmisibile prioritare în Laboratoarele INSP- CRSP- NUMAI pentru probele provenite din focare de colectivitate cu cel puțin 3 cazuri de infecție urliană sau de la cazurile sporadice cu evoluție gravă sau cu complicații.

Probele trimise de DSPJ și/sau Spitalele de Boli Infecțioase direct către INC Cantacuzino nu se decontează din PNI.2, decât în situația în care Laboratorul CRSP la care este arondat județul nu mai deține

reactivi în vederea diagnosticului infecției urliene.

Codul de criotub este același cu codul înscris pe fișa unică de raportare, fișa de supraveghere a infecției urliene și pe buletinul de însoțire al serului.

Pentru cazurile posibile de infecție urliană vaccinate recent cu un produs vaccinal cu conținut de antigen urlian (ultimele 6 săptămâni), precum și pentru cazurile care au călătorit, în perioada de incubație a bolii (12 - 25 zile anterior debutului) în țări/regiuni în care, la momentul respectiv este cunoscută evoluția unor epidemii de parotidită urliană, se va recolta un set de probe biologice (ser, salivă, exsudat faringian – în aceeași zi) în vederea detecției/izolării virusului urlian (genotipare).

Prelevarea, procesarea și transportul probelor clinice pentru detecția/izolarea virusului urlian se realizează conform protocolului (**Anexa 4**).

Probele biologice recoltate în vederea genotipării vor fi trimise către INC “Cantacuzino”, iar plata acestor testări se asigură din P.N.I.2 – Boli transmisibile prioritare.

Rezultatele investigațiilor de laborator efectuate pentru cazurile de infecție urliană, inclusiv interpretarea acestora, vor fi transmise de laboratoarele INSP, mai sus menționate, către DSPJ și CNSCBT; DSPJ au obligația de a completa „**Fișa de supraveghere a cazului de infecție urliană**” și de a finaliza clasificarea cazului.

XI. Responsabilități

Direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, prin compartimentul de epidemiologie a bolilor transmisibile sunt responsabile de buna desfășurare a tuturor activităților descrise mai sus, cât și de instruirea tuturor medicilor de familie și a medicilor specialiști de boli infecțioase din spitale.

Centrele regionale de sănătate publică - prin secția de epidemiologie a bolilor

transmisibile - vor sprijini, coordona și superviza activitățile desfășurate în DSPJ arondate, asigurând suportul tehnic în situațiile în care acestea întâmpină dificultăți sau în situația în care calitatea supravegherii este sub parametrii de performanță.

XII. Analiza datelor

La nivel regional:

- incidența trimestrială /anuală a infecției urliene pe tipuri de manifestări, grupe de vârstă, sex, status vaccinal
- acoperirea vaccinală pe județe/pe regiune la prima și la a doua doză de vaccin RRO

La nivel național:

- incidența trimestrială /anuală a infecției urliene pe tipuri de manifestări, grupe de vârstă, sex, status vaccinal
- acoperirea vaccinală la nivel național la prima și la a doua doză de vaccin RRO;

XIII. Feed – back și diseminare:

a) La nivel local:

- DSPJ transmite clasificarea finală a cazului către medicul de familie
- DSPJ informează lunar rețeaua medicală județeană;

b) La nivel regional:

- secția de epidemiologie din cadrul CRSP elaborează analiza regională trimestrială a cazurilor și o trimite județelor arondate și către CNSCBT

c) La nivel național:

- CNSCBT elaborează rapoarte anuale de analiză națională pe care le trimite la MS și CRSP.

XIV. Intervenția:

Atitudinea față de caz

Izolare:

- a. la domiciliu cu respectarea condițiilor de izolare;

- b. în spital (pentru cazurile complicate).

În caz de spitalizare a cazurilor, personalul medico-sanitar va respecta precauțiunile universale precum și pe cele specifice pentru bolile cu transmitere

aerogenă. Unitatea spitalicească anunță cazul spitalizat la DSPJ – Compartimentul de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile în vederea inițierii investigației epidemiologice.

Atitudinea față de contacti

Pentru un pacient în perioada infectantă (cu 7 zile înainte de debutul simptomatic al infecției și până la 10 zile după aceea), vor fi considerați contacti următorii:

- contacti apropiați: de domiciliu (persoanele receptive din aceeași locuință) și orice persoană receptivă care a avut în îngrijire bolnavul

- contacti de comunitate: copiii și adulții receptivi din aceeași colectivitate sau habitat temporar (gradiniță, școală, instituții de îngrijire de zi, etc), dacă sunt întrunite condițiile epidemiologice ale transmiterii infecției.

Notă: Contact = orice persoană receptivă care a venit în contact cu o sursă de infecție (clinic manifestă, oligosimptomatic sau asimptomatic, în perioada lor de contagiozitate) într-o modalitate care a permis preluarea „în ștafetă” a agentului infecțios.

Măsurile de prevenire și control în focarele de colectivitate

Generale

Contagiozitatea virusului urlian este similară cu cea a virusurilor gripale și a virusului rubeolic, dar este mai scăzută în comparație cu cea a virusului rujeolic.

Se va efectua verificarea sistematică a antecedentelor vaccinale (conform calendarului național de vaccinare) ale tuturor contactilor, mai ales la grupele de vârstă la care există cei mai mulți susceptibili la boală.

Vaccinarea contactilor receptivi se impune:

- a) pentru a avea toate dozele la zi, conform schemei de vaccinare
- b) când nu există dovada antecedentelor vaccinale, situație în care subiectul este considerat neimunizat. În acest context este recomandată vaccinarea catch-up care trebuie realizată în primele 72 de ore după contactul cu un caz, putând astfel preveni îmbolnăvirea.

Copiilor cu vârsta sub 1 an, în primele 72 de ore de la contactul cu un caz posibil sau confirmat, li se va administra o doză de vaccin trivalent (ROR) începând cu vârsta de 7 luni, acești copii urmând să fie vaccinați cu ROR conform calendarului, începând cu vârsta de 12 luni.

Notă: Dozele de vaccin ROR administrate sub vârsta de 1 an nu reprezintă vaccinări conform vârstei și vor fi luate în considerare, copilul urmând să primească ulterior 2 doze de vaccin ROR conform Calendarului Național de Vaccinare.

Persoanele bolnave vor fi izolate timp de 10 zile de la debutul infecției.

Informarea populației

Populația generală din zonele la risc trebuie informată, prin intermediul mass media, despre apariția unor focare de infecție urliană în teritoriul respectiv și încurajată să respecte măsurile de prevenire nespecifică cât și a celor de prevenire specifică, îndeosebi prin completarea vaccinărilor în rândul copiilor, adolescenților și adulților tineri.

Specifice

Instituțiile pentru îngrijiri de zi

În cazul apariției unui focar de infecție urliană la copii cu vârste sub 1 an trebuie instituite următoarele măsuri:

- copiii cu vârste sub 1 an vor primi o doză de vaccin trivalent (ROR) începând cu vârsta de 7 luni,

- vaccinare post-expunere a personalului receptiv care lucrează în instituția pentru îngrijiri de zi.

Instituții de învățământ

Când medicul unei grădinițe/școli este informat de apariția unui sau mai multor cazuri posibile de infecție urliană în instituția respectivă, acesta va trebui:

- să verifice această informație împreună cu medicii de familie din zona din care face parte și grădinița/școala
- să participe la investigația epidemiologică
- să participe la diseminarea informației privind măsurile de prevenire specifice și nespecifice, către familiile elevilor și îndrumarea contactilor către medicul de familie;
- să se asigure că măsurile de control și de izolare sunt respectate.

Instituții de îngrijiri medicale

Când un caz de infecție urliană este internat într-o secție de spital sau în caz de apariție a unui focar într-o instituție de îngrijiri medicale, trebuie informată echipa de specialiști în prevenirea și controlul infecțiilor nosocomiale (SPCIN) din instituția respectivă. Echipa SPCIN trebuie să identifice contactii în rândul pacienților spitalizați și să aplice cele mai adecvate măsuri de prevenire a răspândirii infecției la bolnavii asistați și la personalul medico-sanitar.

FISA DE SUPRAVEGHERE A INFECTIEI URLIENE

JUDETUL: _____ **Data raportării la DSPJ** / /

DATE DE IDENTITATE

COD DE CAZ.....Sex: M ☐ F ☐ **Data naşterii:** __ / __ / __ __

Domiciliul: _____

Locul incubăţiei: Judet, localitate _____

Țara (după caz) _____

Ocupația _____ **Colectivitatea** _____

Înscriș la medic de familie DA ☐ NU ☐

DATE CLINICE

Diagnostic clinic (bifați):
☐ febră **ȘI** una din următoarele: ☐ inflamația glandei parotide/alte glande salivare ☐ orhită
☐ ooforită ☐ meningită ☐ encefalită ☐ pancreatită
 Dată debut simptome: __/__/____
Spitalizat DA ☐ NU ☐ **Data internării:** __/__/____ **Data externării:** __/__/____
Complicații: DA/NU
☐ Orhită ☐ Ooforită ☐ Mastită ☐ Tiroidită ☐ Meningoencefalită ☐ Artrită
☐ Altele (specificați) _____
Decedat: DA/NU **Data deces:** __/__/____ **Diagnostic deces:** _____
Examen anatomopatologic: Rezultatul

DATE DE LABORATOR

Ser 1: Data recoltării ___/___/___ Data trimerii la laborator: ___/___/___
 Data primirii rezultatelor: ___/___/___ Rezultatul: IgM: pozitiv ☐ negativ ☐ echivoc ☐ Ig G: pozitiv ☐ negativ ☐ echivoc ☐

Ser 2 (după caz): Data recoltării ___/___/___ Data trimerii la laborator: ___/___/___
 Data primirii rezultatelor: ___/___/___ Rezultatul: IgM: pozitiv ☐ negativ ☐ echivoc ☐ Ig G: pozitiv ☐ negativ ☐ echivoc ☐

Salivă/Exsudat faringian: Data recoltării ___/___/___ Data trimerii la laborator: ___/___/___
 Data primirii rezultatelor: ___/___/___ Rezultatul: IgM: pozitiv ☐ negativ ☐ echivoc ☐ Ig G: pozitiv ☐ negativ ☐ echivoc ☐

DATE EPIDEMIOLOGICE

Antecedente de infecție urliană: DA ☐ NU ☐ Nu știu ☐

Antecedente vaccinale anti-urliene: Vaccinat: DA ☐ NU ☐ Nu știu ☐

Doza I __/__/__ Doza a-II-a __/__/__ Doza a-III-a __/__/__

Context epidemiologic (bifați):

A avut contact cu un caz de infecție confirmat cu laboratorul, cu 12-25 zile înainte de debut?
DA ☐ NU ☐ Dacă DA, contact cu bolnav în familie ☐ colectivitate ☐ altele (specificați) ____

A călătorit în ultimele 12-25 zile DA ☐ NU ☐ Dacă DA, unde? când?

CLASIFICAREA CAZULUI

Data clasificării finale a cazului: ____/____/____

POSIBIL (confirmat clinic, netestat sau testat cu rezultat negativ și simptomatologie clinică sugestivă pentru PAROTIDITĂ)

PROBABIL: ☐ CONFIRMAT: ☐ INFIRMAT: ☐
(confirmat prin link epidemiologic) (cu laboratorul)

Sursa de infecție: importat ☐ autohton ☐ în legatura cu caz importat ☐

Semnătura medic epidemiolog,

Data completării: __/__/__

ANEXA 2

Unitatea sanitară.....
 Str.....Nr.....LocalitateaJudețul.....
 Tel./Fax.....

**BULETIN DE ÎNSOȚIRE AL PROBELOR BIOLOGICE PENTRU DIAGNOSTICUL
 INFECȚIEI URLIENE/ DETECȚIA VIRUSULUI URLIAN**

Către,

Laboratorul CRSP.....

Vă rugăm să efectuați detecția IgM anti virus urlian/detecția virusului urlian din proba biologică..... recoltată la data de.....de la: inițiale

Data nașterii..... Sex.....

Codul*:.....

Diagnostic clinic.....

caz sporadic (formă gravă) ☐

caz sporadic (formă complicată) ☐

focar ☐

Data debutului clinic.....

Număr doze vaccin:.....

Data administrării dozei I: ____/____/____

Data administrării dozei a-II-a: ____/____/____

Data trimiterii ____/____/____

Semnătura și parafa medicului

** Codul de criotub este același cu codul înscris pe fișa unică de raportare și pe fișa de supraveghere*

ANEXA 3

LABORATOR CRSP

BULETIN DE ANALIZE

Nr. din data

DSP.....

Cod de caz:.....

Data nașterii:.....

Sex:.....

Tipul analizei:.....

Data recoltării probei:.....

Data primirii probei:.....

Data testării probei:.....

Data rezultatului:.....

Rezultat:.....

Semnătura și parafa șef laborator:

PRELEVAREA, PROCESAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR CLINICE PENTRU DETECȚIA/IZOLAREA VIRUSULUI URLIAN

Pentru izolarea virală vor fi recoltate probe de sânge pentru diagnostic serologic, cât mai aproape de debutul clinic al sindromului inflamator parotidian (primele trei - opt zile de la debutul inflamației parotidei)

Probele respiratorii pentru izolarea virusului urlian

Momentul recoltării: trebuie să fie recoltate de îndată ce este posibil după debut (ideal 1-3 zile).

Tehnica recoltării, stocarea și transportul tampoanelor nasofaringiene

Cel mai bun rezultat pentru detecția moleculară se obține din tampoanele bucale recoltate după masarea glandelor parotide timp de 30 secunde. Se pot obține rezultate pozitive și din tampoanele faringiene, din saliva produsă de celelalte glande salivare sau din lichidul cefalorahidian în caz de meningism/meningită.

Tampoanele se pun într-un tub ce conține 2-3 ml de mediu de transport pentru virusuri.

Probele sunt transportate la INC „Cantacuzino”, în maxim 24-48 ore. Dacă nu se pot transporta imediat, se vor conserva prin congelare la (-)70 °C.

Urina **nu este preferată** pentru diagnosticul molecular/izolarea virusului urlian.

Mediul de transport pentru virusuri:

Mediul de cultură minim esențial (Hanks)

Sau

Mediul de transport preparat în Laboratorul Infecții Respiratorii Virale INC

ANEXA 5

Arondarea DSP-urilor la CRSP-uri pentru supravegherea bolilor transmisibile

CRSP-ul	DSP-uri arondate	Nr. DSP-uri arondate
București	AG, BR, BZ, CL, CT, DB, GR, IL, PH, TR, TL, BB, IF	13
Cluj	AB, BH, BN, BV, CJ, CV, HR, MM, MS, SM, SJ, SB	12
Iași	BC, BT, IS, NT, GL, SV, VN, VS	8
Timișoara	AR, CS, DJ, GJ, HD, MH, OT, VL, TM	9

ANEXA 6

Ancheta epidemiologică preliminară / finală a focarului de infecție urliană

Județul/ Localitatea
Colectivitatea/ comunitatea
Data debut cazuri
Data ultimului caz
Nr persoane colectivitate/ comunitate
Nr total bolnavi
Distribuția pe sexe
Distribuția pe grupe de vârstă
Distribuția pe clase
Antecedentele vaccinale ale cazurilor
Forme clinice de manifestare
Complicații
Clasificarea cazurilor
Măsuri
- vaccinare etc.

ANEXA 7**ABREVIERI**

DSPJ = direcții de sănătate publică județene
INSP = Institutul Național de Sănătate Publică
CNSCBT = Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile
CRSP = Centrele Regionale de Sănătate Publică din INSP
HG = Hotărâre de Guvern

INC Cantacuzino = Institutul Național de Cercetare Cantacuzino
CNR-IC = Centrul Național de Referință din Institutul “Cantacuzino”
MS = Ministerul Sănătății

Bibliografie

1. Voiculescu Gh. M. - *Boli infecțioase*, vol. II, Editura medicală, București, 1990”.
2. Măgureanu E, Busuioc C, Bocârnea C - *Practica epidemiologică în bolile transmisibile (în ajutorul medicului de medicină generală)*, Editura medicală, București 1988”.
3. Ivan, A – *Tratat de Epidemiologie a Bolilor Transmisibile*, Editura Polirom, 2002”
4. Litman N. Baum SG - *Mumps Virus* - in Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th edition, Churchill Livingstone, Elsevier, 2010, 2201-2206
5. <http://www.who.int/topics/mumps/en/> - “*WHO - recommended surveillance standard of mumps*”. Accesat în 6.08.2013.0
6. <http://www.who.int/wer> “*Mumps virus vaccines*” - *Weekly epidemiological record* - No. 7, 2007. Accesat în 8.08.2013.
7. <http://www.cdc.gov/mumps/index.html> . Accesat în 6.08.2013.
8. http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&Itemid=50 - Ghid de laborator pentru diagnosticul rujeolei, rubeolei și parotiditei epidemice – accesat în 12.08.2013.
9. Heymann D.L - *Manual de management al bolilor transmisibile*, editia a-19-a. București, Ed. Amaltea, 2012.
10. Plotkin S, Orenstein V, Offit P – *Vaccines*, 5th edition, 2008.
11. Evans A, Kaslow A. – *Viral Infections of Human – Epidemiology and Control*, 4th edition, 1997.
12. Laborator Synevo - Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog.
13. Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. *Test Catalog: Mumps Virus Antibody, IgG and IgM, Serum*. www.mayomedicallaboratories.com . Ref Type: Internet Communication.
14. www.cdc.gov *Mumps*. Ref Type: Internet Communication

METODOLOGII DE SUPRAVEGHERE

Metodologia de supraveghere a reacțiilor adverse post-vaccinale indezirabile – RAPI

Document elaborat de Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile

I. Fundamentare:

Reacțiile adverse post-vaccinale indezirabile (RAPI) sunt cuprinse în HG 589/2007, cu raportare telefonică imediată și pe „Fișa unică de raportare caz de boală transmisibilă” în 5 zile de la depistarea cazului suspect/confirmat.

II. Scop:

- Scăderea incidenței RAPI cauzate de erori programatice;
- Creșterea complianței populației României față de Programul Național de Vaccinare.

III. Obiective:

- Identificarea rapidă și implementarea măsurilor în cazul apariției RAPI
- Identificarea, corectarea și prevenirea unor erori de vaccinare programatice
- Identificarea clusterelor sau a numărului crescut de RAPI
- Identificarea semnalelor referitoare la reacții vaccinale necunoscute și investigarea lor
- Generarea informațiilor relevante comunicate către părinți, comunitate, media și actorii implicați în supravegherea RAPI și în Programul Național de Vaccinare (PNV)

IV. Concepte de bază și definiții privind reacțiile adverse post vaccinale indezirabile:

Reacția adversă post-vaccinală indezirabilă este orice reacție medicală zgomotoasă/adversă (manifestări neașteptate, rezultate de laborator anormale, simptome sau boli) apărută după vaccinare și care nu are în mod necesar o relație de cauzalitate cu administrarea vaccinului. În funcție de cauzele care pot produce reacții adverse post- vaccinale conform CIOMS - Organizația Internațională de Științe Medicale/Organizația Mondială a Sănătății 2012 există următoarele categorii:

1. **Reacție asociată cu componentele vaccinului** = RAPI este cauzată sau favorizată de una sau mai multe componente ale vaccinului.

2. **Reacție asociată cu defecte de producție a vaccinului** = RAPI este cauzată sau favorizată de una sau mai multe defecte legate de producția vaccinului, inclusiv defecte ale dispozitivelor de administrare furnizate de producător.

3. **Reacție asociată cu erori de vaccinare (erori programatice)** = RAPI este cauzată de manipularea, prescrierea (ex. administrarea unui vaccin sub/peste vârsta indicată sau în doză inadecvată), tehnica de administrare incorectă și identificarea incorectă a persoanelor pentru care vaccinul are rol de prevenție.

4. **Reacție asociată cu anxietate datorată vaccinării** = RAPI apărută în urma anxietății legate de vaccinare. Exemplu: sincopel vagale sunt frecvente mai ales la adolescenți și copii peste 5 ani.

5. **Coincidența** = RAPI cauzată de altceva decât compoziția și calitatea vaccinului, erorile de vaccinare sau de anxietatea datorată vaccinării, dar care este asociată temporar cu vaccinarea.

Reacțiile post vaccinale în funcție de cauză, de severitate/gravitate și de frecvență sunt împărțite în două categorii:

A. Reacții post -vaccinale specifice:

- **Reacție asociată cu componentele vaccinului:** datorată proprietăților intrinseci ale vaccinului, ținând cont de producerea vaccinului, transportul, depozitarea și administrarea lui. Reacția post-vaccinală în astfel de situații poate fi datorată unei reacții adverse idiosincrazice (ex. șoc anafilactic) sau datorate replicării agentului microbial asociat vaccinului (poliomielita post-vaccinală după administrarea vaccinului polio oral VPO care conține virus viu atenuat)

- **Reacție asociată cu deficiențe de producție a vaccinului:** probleme în procesul de producție a vaccinului sau a dispozitivului de administrare a vaccinului care pot avea un impact asupra răspunsului individual post-vaccinare ce poate duce la creșterea riscului de RAPI.

B. Reacții post vaccinale în funcție de frecvență și severitate/gravitate:

B1. Clasificarea reacțiilor în funcție de frecvență

Categorii	Frecvența în rate	Frecvența în %
Foarte frecvente	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$	$\geq 1\%$ și $< 10\%$
Puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ și $< 1\%$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	$\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$
Foarte rare	$< 1/10000$	$< 0,01\%$

B2. Clasificarea reacțiilor în funcție de severitate/gravitate:

- Reacții comune și minore: sunt datorate reacțiilor imunologice la antigenelor sau la excipienții din vaccin. Aceste reacții sunt minore, fiind de tip local: durere, edem și roșeață la locul injectării; respectiv de tip sistemic: febră și disconfort.

- Reacții rare, severe și serioase/grave: sunt datorate reacțiilor organismului la un component specific din vaccin

• Reacții rare și severe: Trebuie făcută diferența între anumite tipuri de RAPI al căror impact emoțional este perceput ca sever deși manifestările pot avea o semnificație relativ minoră din punct de vedere medical și formele severe de RAPI care pot

produce manifestări cu semnificație medicală însă fără a fi amenințătoare de viață. Câteva exemple: convulsii, trombocitopenie, episoade de hipotonie, plâns prelungit.

• RAPI grave/serioase prin definiție: produc decesul, sunt amenințătoare de viață, necesită spitalizarea pacientului sau prelungirea spitalizării, produc dizabilități persistente sau semnificative, produc anomalii congenitale sau malformații. **Toate RAPI grave/ serioase trebuie raportate și investigate și trebuie să le fie determinată cauzalitatea.**

Cele mai întâlnite reacții rare și severe sunt prezentate în tabelul următor, cu mențiunea că apariția convulsiilor febrile la copii sub 6 luni și peste 6 ani este puțin probabilă. **Dacă aceste situații apar, ele vor fi investigate.**

Vaccin	Reacție	Interval debut	Rată apariție /1000000 doze
BCG	Limfadenită supurativă	2-6 luni	100-1000
	Osteită BCG	1-12 luni	1-700
	Infecție BCG diseminată	1-12 luni	Aproximativ 1-2
Hepatită B	Șoc anafilactic	0-1 ore	1-2
ROR	Convulsii febrile	6-12 zile	330
	Trombocitopenie	15-35 zile	30
	Șoc anafilactic	0-1 ore	Aproximativ 1
	Encefalopatie	6-12 zile	<1
TT(toxoid tetanic), DT	Nevrită brahială	2-28 zile	5-10
	Șoc anafilactic	0-1 ore	1-6
Pertussis	Plâns prelungit (>3 ore)	0-24 ore	1000-6000
	Convulsii	0-3 zile	80-570
	Episoade hipotonice	0-48 ore	30-990
	Șoc anafilactic	0-1 ore	20
	Encefalopatie	0-2 zile	0-1

Reacții legate de erori de vaccinare:

Erori		Reacții
Eroare în manipularea vaccinului	Expunerea la căldură sau frig excesiv în timpul unui transport necorespunzător, depozitării sau manipulării vaccinului (și a diluanților acestuia, unde este cazul)	Reacții sistemice sau locale determinate de modificări fizice ale compoziției vaccinului, cum ar fi aglutinarea excipienților pe bază de aluminiu în vaccinurile sensibile la congelare
	Utilizarea unui vaccin după expirare	Neprotejare ca urmare a pierderii caracteristicilor vaccinului
Eroare în prescrierea vaccinului sau nerespectarea recomandărilor de utilizare	Administrarea vaccinului, contraindicații	Șoc anafilactic, infecție diseminată (BCG)
	Nerespectarea indicațiilor de vaccinare sau de prescripție (doza sau vârsta de administrare)	Reacții sistemice și / sau locale, neurologice, musculare, vasculare sau osoase datorate injectării la loc incorect sau erorilor de tehnică
Erori în administrare	Utilizarea unui diluant incorect sau injectarea unui produs, altul decât vaccinul destinat	Imposibilitatea de administrare din cauza diluantului incorect, reacții datorate proprietăților produsului administrat, altul decât vaccinul sau diluantul corespunzător
	Nerespectarea asepsiei sau procedură inadecvată în cazul flacoanelor multidoză	Infecție la locul injectării

Definițiile de caz pentru RAPI raportabile

Reacții adverse post- vaccinale	Definiție de caz	Tip vaccin
Șoc anafilactic	Simptom clinic cu debut brusc, cu evoluție rapidă a semnelor și simptomelor ce implică mai mult de două organe: <i>tegument</i> - erupție, angioedem, <i>respirator</i> - tuse persistentă, wheezing, stridor, <i>cardiovascular</i> - hipotensiune arterială, puls rapid și slab, <i>gastrointestinal</i> - dureri abdominale, vărsături.	toate
Osteita / osteomielita BCG	Inflamarea oaselor cu izolarea tulpinii BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> .	BCG
Infecție BCG diseminată	Răspândirea infecției la 1-12 luni după vaccinarea cu BCG, confirmată prin izolarea tulpinii BCG de <i>Mycobacterium bovis</i> . Se întâlnește, de obicei, la persoanele imunocompromise.	BCG
Encefalopatie	Debut acut caracterizat prin alterarea stării de conștiență și/ sau modificări în comportament cu o durată de 1 sau mai multe zile.	Rujeolic, Pertussis

Definițiile de caz pentru RAPI raportabile (continuare)

Reacții adverse post- vaccinale	Definiție de caz	Tip vaccin
Febră	În funcție de temperatura măsurată rectal: - ușoară: 38-38.9 °C - moderată: 39-40,4 °C - severă: >40,5 °C	Toate
Hipotonie, episoade de hiporeflexie	Eveniment cu debut brusc apărut la 48 de ore (de obicei în primele 12 ore) de la vaccinare, cu o durată de la câteva minute la câteva ore, în rândul copiilor cu vârsta sub 10 ani, având simptomatologia: tonus muscular scăzut (hipotonie), capacitate de reacție scăzută (hiporeflexie), paloare sau cianoză	Mai ales DTP
Abces la locul injectării	Apariția unei leziuni fluctuente sau supurative la locul injectării. <i>Abces bacterian</i> : purulent, semne ale inflamației, febră, cultură pozitivă. <i>Abces steril</i> fără evidența infecției bacteriene în cultură. Abcesul steril este datorat proprietăților intrinseci ale vaccinului	Toate vaccinurile injectabile
Limfadenita (inclusiv cea supurativă)	Mărirea a cel puțin unui ganglion limfatic peste 1,5 cm (un lat de deget al unui adult) sau a sinusului de drenaj a ganglionului limfatic De obicei cauzată de BCG: apare la 2-6 luni de la vaccinare cu BCG pe aceeași parte cu locul injectării- de obicei în zona axilară.	BCG
Plâns persistent	Plâns continuu, inconsolabil care durează peste 3 ore, însoțit de geamăt caracteristic.	DPT, Pertussis
Convulsii	Apariția de convulsii generalizate care nu sunt însoțite de semne și simptome neurologice de focar. Convulsii febrile dacă temperatura rectală >38° C Convulsii afebrile: temperatura este normală	Toate vaccinurile, mai ales Pertussis și Rujeolic
Sepsis	Debut acut al unei boli severe generalizate datorate unei infecții bacteriene confirmate (dacă este posibil) printr-o cultură pozitivă din sânge.	Toate vaccinurile injectabile
Reacții locale severe	Eritem și/sau edem la locul injectării și una sau mai multe din: -Edem lângă cea mai apropiată articulație -Durere, eritem și edem cu o durată >3 zile care interferează cu activitatea zilnică - Necesită spitalizare Reacțiile locale cu o intensitate mai scăzută ce apar în mod obișnuit, cu manifestări neînsemnate nu necesită să fie raportate.	Toate vaccinurile injectabile
Sindrom șoc toxic	Debut insidios cu febră, vărsături și diaree apoasă la câteva ore după vaccinare. De obicei după 24-48 de ore survine decesul.	Toate vaccinurile injectabile

Definițiile de caz pentru RAPI raportabile (continuare)

Reacții adverse post - vaccinale serioase- care nu sunt limitate de timp și care sunt considerate de personalul medical sau publicul că au legătura cu vaccinarea:

- deces;
- spitalizare;
- dizabilități;
- malformații congenitale;
- alte reacții severe sau evenimente neobișnuite.

Cluster RAPI: Două sau mai multe cazuri cu reacții adverse post - vaccinale similare apărute în aceeași perioadă, în același județ / aceeași locație geografică și care sunt asociate cu administrarea acelui tip de vaccin sau administrarea unui vaccin din același lot sau administrare efectuată de către același medic vaccinator.

În afara verificării caracteristicilor de loc, timp și a tipului de vaccin administrat, medicul epidemiolog va avea în vedere grupa de vârstă, caracteristicile populației - predispoziții genetice sau către boală.

Semnal: informații care provin din una sau mai multe surse și sugerează o posibilă nouă asociere cauzală între administrarea unui vaccin și

apariția unor reacții adverse care sunt considerate având o probabilitate ce justifică investigația.

V. Tip supraveghere:

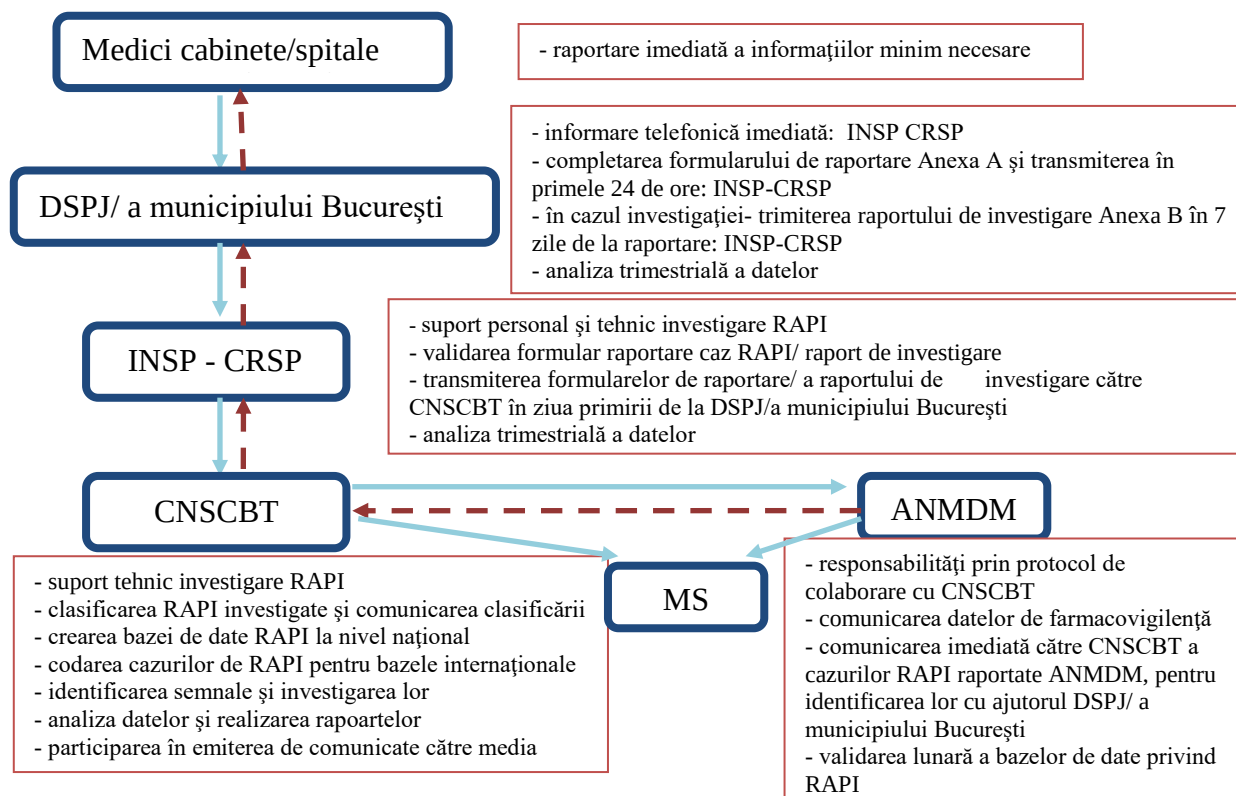
- pasivă, cel mai frecvent, bazată pe raportarea cazurilor conform legislației actuale
- activă la cererea nivelului național (campanii de vaccinare suplimentare, introducerea unui nou vaccin în PNV) sau a unor situații speciale

VI. Populație: toți rezidenții României

VII. Perioada: supraveghere pasivă-permanent.

VIII. Raportare: conform *Fișei de raportare a cazului de RAPI* (ANEXA A)

IX. Flux informațional:



X. Responsabilități

Nivelul periferic: medicii de familie, medicii din alte unități sanitare în care se efectuează vaccinări.

Declară **imediat, telefonic**, la DSPJ, conform HG 589/2007, cazurile de RAPI.

Informațiile minime necesare a fi comunicate sunt următoarele: inițiale nume și prenume, localitatea de domiciliu, data nașterii, sex, loc de muncă/colectivitate, data debut, data depistării, data vaccinării, tip vaccin (antigene vaccinale și denumire vaccin, inclusiv cea comercială), producător, nr. lot, data expirării, tip RAPI (dg. clinic), cabinetul medical/unitatea sanitară unde a avut loc vaccinarea și numele și prenumele medicului supervisor.

Nivelul local : DSPJ / a Municipiului București:

În primele 24 de ore de la anunțarea evenimentului, **Fișa de raportare a cazului de RAPI (Anexa A)** va fi completată de către medicul epidemiolog al DSPJ / a Municipiului București cu ajutorul medicului care a raportat acest eveniment. Medicul DSPJ / a Municipiului București, pe baza anchetei efectuate, va stabili dacă sunt îndeplinite criteriile de declanșare a unei investigații detaliate:

1. NU SE JUSTIFICĂ o investigație detaliată în cazul formelor minore de RAPI. Acest lucru va fi specificat pe fișa de raportare a cazului RAPI care va fi trimisă prin mail și fax către nivelul național: INSP-CRSP.

2. SE JUSTIFICĂ o investigație detaliată în următoarele situații:

- RAPI grave (deces, spitalizare, înregistrarea unor dizabilități semnificative, amenințarea vieții sau anomalii congenitale),
- RAPI care fac parte dintr-un cluster,
- manifestări foarte rare sau severe,
- suspectarea unor semnale.

Necesitatea unei investigații amănunțite va fi comunicată către INSP-CRSP și CNSCBT folosind fișa de raportare a cazului RAPI care va fi trimisă pe mail și pe fax. DSPJ/ a municipiului București va comunica / solicita INSP-CRSP ȘI CNSCBT dacă are nevoie de ajutor în derularea acestei investigații. *Raportul de investigare a RAPI*

(Anexa B) va fi completat și trimis în termen de 7 zile de la completarea fișei de raportare a cazului prin mail și fax către INSP-CRSP

Activitățile specifice în momentul raportării unui caz RAPI către DSPJ/ a municipiului București vor include:

✓ Clasificarea cazului, completarea tuturor câmpurilor din fișa de raportare a cazului și inițierea investigației.

✓ Anunțarea cazului la nivel național, consultare asupra necesității derulării investigației detaliate, planificarea derulării investigației și constituirea echipei de investigație

✓ Echipa de investigație va trebui: să viziteze pacientul (cazul RAPI), cabinetul medical/unitatea sanitară unde s-a administrat vaccinul /să vorbească cu părinții, cadrele medicale care au avut contact cu pacientul (administrare de vaccin, administrare tratament), responsabilii cu lanțul de frig din cadrul cabinetului medical/unității sanitare

✓ Conducerea investigației și formarea echipei de investigare vor ține cont de informațiile oferite de **Ghidul de investigare al cazurilor severe și grave de RAPI**.

✓ Completarea raportului de investigare a cazului RAPI.

Colectarea rapoartelor medicale, fișa de necropsie (dacă e cazul), flacoane de vaccin (dacă este necesară și păstrarea lor respectând lanțul de frig în sediul DSPJ/ a municipiului București), analize de laborator.

Nivelul național :

1. INSP-CRSP

- transmite către CNSCBT, în 24 de ore de la primirea informației, cazurile de RAPI raportate de către DSPJ-uri.

- Pentru toate cazurile care necesită investigație detaliată, acestea sunt raportate **imediat** de către CRSP-uri la CNSCBT, iar *Raportul de investigare a RAPI (Anexa B)* va fi trimis prin mail și fax în ziua primirii de la DSPJ/ a municipiului București

- Oferă sprijin în derularea investigației cazurilor de RAPI

- Verifică informațiile transmise pe Fișa de raportare a cazului de RAPI respectiv

raportul de investigare a cazurilor severe de RAPI.

- Transmite lunar la CNSCBT, în prima zi de joi, pentru luna precedentă, analiza cazurilor/clusterelor de RAPI înregistrate în județele arundate.

2. CNSCBT

- Pe baza Fișei de raportare a cazurilor de RAPI realizează baza de date națională de Reacții Adverse Postvaccinale Indezirabile.

- Oferă sprijin în derularea investigației cazurilor de RAPI

- Comunică la MS-DSPCSP, în 24 de ore de la primirea informației, clusterelor de RAPI cu min 3 cazuri, precum și decesele prezumtiv asociate cu vaccinarea

- Pe baza fișelor de raportare, a raportului de investigare a cazurilor severe de RAPI, a analizelor de laborator, respectiv teste de farmaco-vigilență, dacă este necesar, va evalua situația și va stabili care este clasificarea cazurilor, urmând să comunice MS-DSPCSP, INSP-CRSP, DSPJ concluziile finale.

- Efectuează anual și ori de câte ori este nevoie, analiza RAPI declarate. Acest raport va fi adus la cunoștința MS-DSPCSP, a CRSP-urilor și a DSPJ-urilor.

Laborator :

Comunică DSPJ în cel mai scurt timp rezultatele investigațiilor de laborator solicitate în cadrul investigației epidemiologice.

Agencia Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (ANMDM):

- Comunică periodic pe bază de protocol toate RAPI înregistrate în sistemul de farmaco-vigilență

X. Analiza epidemiologică recomandată:

- distribuția RAPI pe *județe*;

- distribuția RAPI pe *tipuri de antigene vaccinale*, după *rangul dozei* și *tipul de produs*;

- distribuția RAPI după *vârstă*;

- distribuția RAPI în funcție de *cauză* (asociate programului, induse de vaccin, coincidențe sau necunoscute);

- distribuția RAPI în funcție de *forma de manifestare a procesului epidemiologic* (RAPI sporadice/apărute în cluster);

- distribuția RAPI în funcție de *tabloul clinic* (abces la locul injectării; limfadenopatie BCG; reacție locală severă; paralizie acută flască; encefalopatie/encefalită/meningită; anafilaxie acută; febră; șoc toxic; alte tipuri - precizați);

- în funcție de *intervalul dintre data vaccinării și data debutului*;

- analiza descriptivă a clusterelor, a formelor de RAPI severe și grave și a semnalelor privind cazurile de RAPI;

- analiza cazurilor de RAPI în funcție de clasificare.

XI. Indicatori de evaluare a sistemului de supraveghere:

- procentul din județele care raportează corect la CRSP și CNSCBT;

- procentul din cazurile de RAPI la care investigația epidemiologică a fost declanșată de către medicul epidemiolog în primele 24 de ore;

- procentul din cazurile de RAPI la care concluziile investigației au fost determinate de teste specifice (teste probe biologice, teste vaccin, necropsie);

- procentul din cazurile de RAPI la care clasificarea finală a necesitat evaluarea cauzalității.

METODOLOGII DE SUPRAVEGHERE

Ghid de investigare a cazurilor severe și grave de RAPI

Document elaborat de Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile

Fundamentare

În acest ghid sunt descrise etapele principale ale investigației cazurilor severe de RAPI, cu rolul de a veni în sprijinul responsabililor Programului Național de Vaccinare în supravegherea reacțiilor adverse postvaccinale indezirabile, de la nivelul DSPJ/ a municipiului București și INSP- CRSP, CNSCBT.

Scopul investigării unui caz de RAPI

- să confirme diagnosticul raportat și/sau să sugereze alte posibile diagnostice pentru a clarifica cauza incidentului medical considerat RAPI;
- să stabilească particularitățile, circumstanțele și procedurile legate de vaccinul administrat persoanei afectate; să identifice orice posibilă legătură între vaccin și cazul de RAPI;
- să verifice aspectele operaționale ale programului de vaccinare, chiar dacă evenimentul pare să fie indus de vaccin sau se datorează coincidenței;
- să determine dacă evenimentul raportat a fost unul singular sau face parte dintr-un cluster, să confirme dacă cazurile suspectate au fost vaccinate și dacă au primit vaccinuri diferite;
- să determine dacă cei nevaccinați au avut aceleași manifestări medicale.

Cazurile de RAPI care necesită investigare

- RAPI serioase prin simptomatologia lor gravă
- RAPI din clustere
- RAPI ce reprezintă semnale în sistemul de supraveghere
- RAPI suspectate ca fiind datorate unor erori programatice
- RAPI care produc preocupare și îngrijorare la nivelul comunității

Posibilele cauze de RAPI:

În general, înainte ca RAPI să fie atribuită unei probleme ce ține de calitatea

vaccinului, investigatorul trebuie să excludă cauzele comune: potențiale erori de vaccinare, coincidențe.

- *Potențialele erori de vaccinare* pot fi legate de depozitarea, transportul, reconstituirea, manevrarea sau administrarea vaccinului. După verificarea acestor potențiale cauze și excluderea lor, atenția poate fi îndreptată către alte cauze.

- *Coincidențele* pot fi verificate revizuiind fișele de internare în spital pentru simptome asemănătoare în aceeași perioadă și verificând antecedentele vaccinale. Revizuirea antecedentelor personale patologice ale cazului cu aceeași simptomatologie în anii anteriori poate indica dacă acest eveniment este un episod similar cu cele observate în trecut.

Când se începe investigația?

Dacă este necesară investigarea unui caz de RAPI/sau a unui cluster, aceasta trebuie inițializată cât mai curând posibil, în primele 24 de ore după depistarea și raportarea lui de către un cadru medical.

Etape de urmat în investigarea RAPI (Anexa 1- Lista de verificare)

1. Primirea raportării unui caz de RAPI de la nivelul primar

- Acordarea unei atenții deosebite tuturor raportărilor primite și elaborarea unui răspuns imediat în cazul evenimentelor serioase.
- Verificarea informațiilor din fișa de raportare a cazului de RAPI, confirmarea diagnosticului, clasificarea și evaluarea cazului de RAPI folosind definițiile de caz. Se va stabili dacă este necesară începerea investigației.
- Dacă investigația este necesară, se va forma echipa de investigare multidisciplinară - formată din medic epidemiolog, medic clinician - *cel care a tratat/tratează în spital*

cazul, medic de familie și medic vaccinator (*dacă medicul vaccinator este diferit de medicul de familie*); la aceștia se pot alătura în funcție de gravitatea cazului: medic anatomo-patolog, medic de laborator, specialist farmaco-vigilență.

2. Investigarea și colectarea datelor

- Obținerea de informații de la pacient sau familie (documentele medicale disponibile atașate)
- Obținerea de informații medicale de la medicul de familie / spital (documente atașate)
- Obținerea de informații despre vaccinuri sau alte medicamente administrate
- Stabilirea unei definiții de caz mai specifice
- Obținerea de informații despre alte vaccinuri pe care ar fi trebuit să le primească ținând cont de calendarul național de vaccinare sau despre vaccinurile pe care ar fi trebuit să le primească în aceeași sesiune de vaccinare
- Observarea modului în care decurge activitatea de vaccinare în cabinet
- Verificarea existenței unor astfel de cazuri în rândul persoanelor nevaccinate
- Formularea unei ipoteze care ar fi putut produce acest RAPI
- Colectarea de probe (*dacă investigația o cere, nu de rutină*): de la pacient, din vaccin și diluant, seringi și ace
- Probele (biologice și din vaccin) vor fi transportate/depozitate respectându-se lanțul de frig. Probele biologice vor fi trimise către laborator, iar probele de vaccin către laboratoarele acreditate de farmacovigilență (ANMDM)
- În baza datelor colectate se va completa raportul de investigare a cazului de RAPI.

3. Analiza datelor

- Efectuată la nivel DSP, CRSP, CNSCBT
- Se vor revizui datele epidemiologice, clinice și de laborator
- Rezultatul analizei va fi comunicat de către CNSCBT care va face clasificarea finală
- Redactarea raportului de investigare a cazului care va fi comunicat către nivelul local.

4. Măsuri luate

- Măsuri imediate vor fi luate de către nivelul local în funcție de descoperirile făcute în teren de către echipa de investigație pe baza datelor / informațiilor și a practicii medicale. Prioritatea zero este tratarea pacientului. Suspendarea vaccinării în locație până la terminarea investigației poate fi necesară doar în situații critice, după consultarea cu nivelul național, în unele situații fiind necesară consultarea internațională. O suspendare a vaccinării pe un teritoriu extins este foarte rar necesară.
- Măsurile în urma terminării investigației și analizei datelor vor fi luate de nivelul local împreună cu nivelul național
- Se vor organiza instruirii pentru corectarea problemelor descoperite
- Dacă este cazul se va înlocui vaccinul
- Vor fi comunicate rezultatele investigației către nivelul primar, public.

Investigarea deceselor după vaccinare

- investigația trebuie începută imediat
- în echipa de investigație vor fi incluși experți din domeniile relevante: medic epidemiolog, medic clinician - *cel care a tratat/tratează în spital cazul*, medic de familie și medic vaccinator *dacă medicul vaccinator este diferit de medicul de familie*), medic anatomo-patolog, medic de laborator, specialist farmaco-vigilență.
- deoarece decesul cauzat de vaccinare se produce extrem de rar (șocul anafilactic fiind cauza pentru 2-3 evenimente cunoscute la nivel global), cauza cea mai probabilă poate fi datorată unor erori programatice. De aceea investigația trebuie să se orienteze către aceste aspecte pentru a împiedica alte posibile evenimente. Comunicarea în această situație cu publicul și cu media are un efect critic.
- Se recomandă necropsia, însă decizia va depinde de religie, cultură, normele legale

Investigarea clusterelor de RAPI

- În afara verificării caracteristicilor de loc, timp și tipul de vaccin administrat, medicul epidemiolog va avea în vedere grupa de vârstă,

caracteristicile populației - predispoziții genetice sau de boală.

- Definiția de cluster se va face prin definirea RAPI și a circumstanțelor asociate pentru a fi astfel posibilă identificarea tuturor cazurilor care îndeplinesc aceste criterii

- investigatorul trebuie să delimiteze clusterul și să identifice factorii comuni de expunere din cadrul clusterului

- identificarea clusterului este făcută prin adunarea detaliilor (timp - când? și loc - unde?) despre vaccinurile administrate. Acest lucru poate fi realizat prin colectarea și codarea de:

- informații detaliate pentru fiecare pacient
- informații despre programul de vaccinare (transport, depozitare)
- practica medicală a personalului privind imunizarea

- Expunerile comune pentru cazurile din cluster sunt identificate verificând:

- Datele referitoare la vaccinul/vaccinurile folosite (nume, lot)
- Date despre populația din zonă (chiar și despre cei ne-vaccinați)
- Potențialele coincidențe apărute în comunitate

- De obicei în clustere o atenție deosebită se acordă erorilor de administrare sau de calitate a vaccinului. Posibilitatea unor erori de administrare trebuie considerată când clusterele apar în aceeași locație fără ca celelalte locații care folosesc același tip de vaccin să semnaleze aceste probleme. Pe de altă parte, dacă numărul acestor clustere înregistrează o creștere și sunt raportate din diferite locații care folosesc același vaccin trebuie avută în vedere calitatea vaccinului.

- Situațiile de leșin (sincope vaso-vagale sau sincope) după vaccinare sunt cunoscute ca reacții asociate cu anxietatea la vaccinare apărând în rândul adolescenților și a copiilor peste 5 ani. Aceste reacții nu sunt legate de componentele vaccinului. Unii copii pot avea

sincopă hipoxică convulsivă. Hipoventilația ca rezultat al anxietății poate determina simptomatologie specifică: ușoară confuzie, amețeală, furnicături la nivelul membrilor superioare și în jurul comisurii bucale. Alții manifestă fobie față de ac. În vaccinările de grup, isteria de masă este posibilă, mai ales dacă pentru unul sau mai multe dintre vaccinuri s-au observat la alții sincope sau alte reacții ca mâncărimi, slăbiciune la nivelul membrilor.

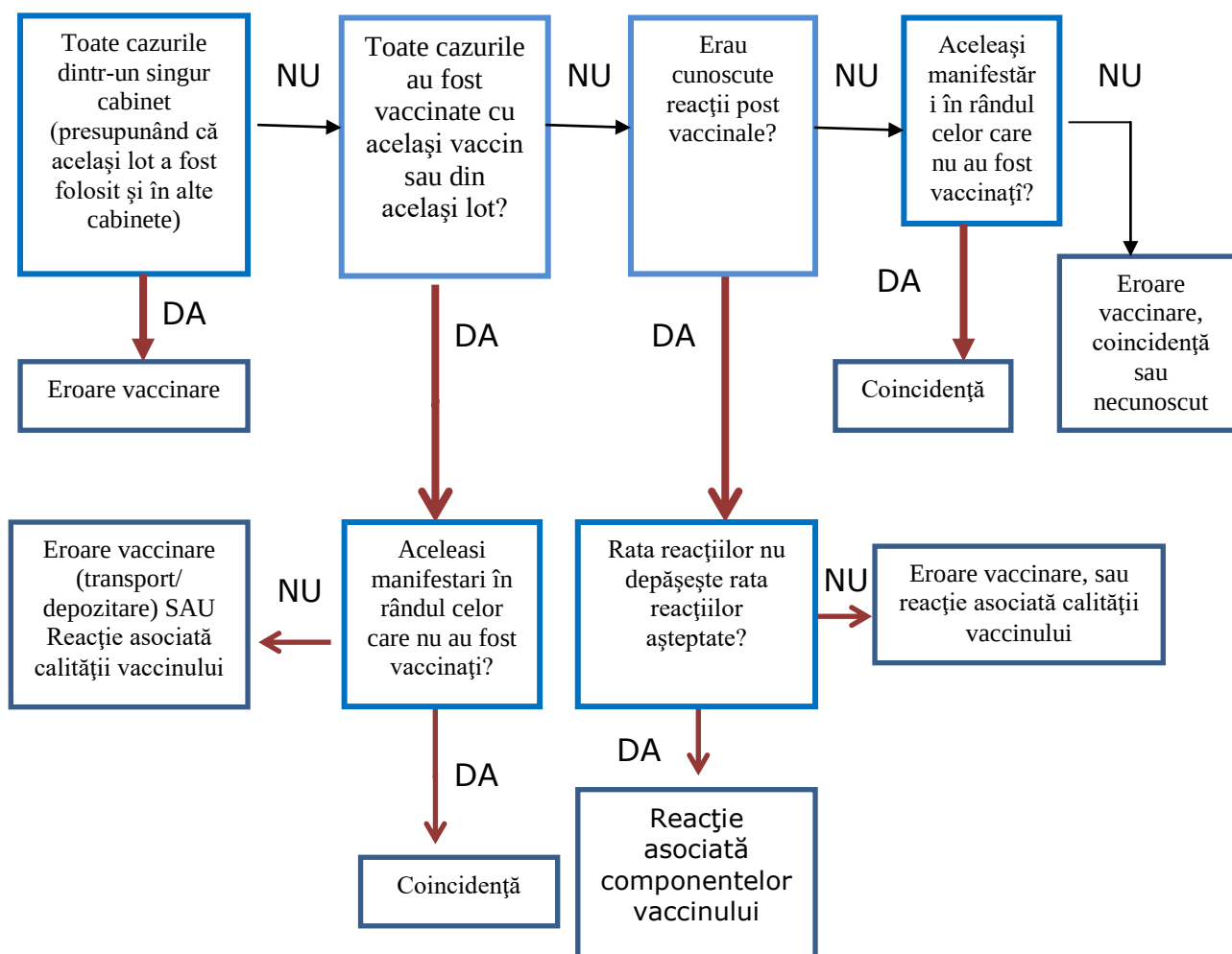
ATENȚIE: Uneori episoadele de leșin sunt greșit diagnosticate ca șoc anafilactic, de aceea observarea atentă și cunoștințele clinice sunt necesare pentru a face această diferențiere.

- Un cluster apărut în rândul populației căreia i s-a administrat vaccinuri relativ noi sau în rândul unui subgrup populațional pentru vaccinare poate reprezenta o problemă necunoscută legată de calitatea vaccinului. De aceea informațiile despre incidența generală a evenimentelor ce pot apărea în relație cauzală cu vaccinul sunt esențiale pentru evaluarea clusterului în ceea ce privește întărirea semnalelor furnizate.

- Interpretarea rezultatelor unui cluster RAPI

- Dacă toate cazurile au fost vaccinate la același cabinet și nu sunt alte cazuri - eroare de vaccinare
- Dacă toate cazurile au primit același lot de vaccin sau același vaccin chiar dacă este din loturi diferite și nu sunt alte cazuri similare în comunitate - o problemă legată de vaccin sau de respectivul lot
- Dacă evenimentul este reacție cunoscută la vaccin dar apare cu o incidență crescută - eroare de vaccinare sau o problemă legată de vaccin
- Dacă în aceeași zonă și la aceeași grupă de vârstă apar cazuri asemănătoare în populația nevaccinată cu aceeași frecvență ca în rândul populației vaccinate – coincidență

Cluster RAPI

**Investigații de laborator**

- testele de laborator nu sunt o cerință de rutină, însă pot fi parte a investigației
- testele de laborator sunt recomandate doar când sunt necesare
- se va ține cont de transportul/depozitarea probelor respectându-se recomandările specifice pentru vaccin, probe biologice

A. Probe biologice

- este dificil de generalizat ce tip de probe sunt necesare într-o anumită situație, depinzând de semnele și simptomele pacientului și de decizia clinică făcută de medicul curant în colaborare cu medicul epidemiolog care investighează RAPI.

- este obligatoriu să fie notată ora și data când s-a făcut recoltarea fiecărei probe
- este necesară verificarea tratamentului administrat pacientului înainte de a recomanda probele care trebuie trimise
- în cazul decesului unui caz de RAPI, autopsia se va efectua în cel mai scurt timp posibil (până la 72 ore). Probe toxicologice și fragmente de organ vor fi trimise către laboratoarele de referință cât mai curând posibil. Este esențial ca echipa care efectuează autopsia să cunoască istoricul pacientului.
- Pentru modul corect de transport al probelor se va cere ajutorul medicului de laborator

Tipuri de probe colectate în funcție de cazul de RAPI suspectat

RAPI suspectată	Metoda de diagnostic	Proba	Momentul colectării
Abces la locul injectării	Microscopie și cultura	Tampon cu puroi	Momentul prezentării
Limfadenită BCG	Microscopie, cultură și serologie	Sânge, aspirat sau biopsie și flaconul suspectat din lot	Momentul prezentării
Colaps sau stare de șoc	Microscopie, cultură și serologie	Sânge și flaconul suspectat din lot	Momentul prezentării
Convulsii	Microscopie, cultură și detecție de antigen	LCR	Momentul prezentării
Encefalită	Microscopie, cultură și detecție de antigen	LCR	Momentul prezentării
Deces	serologie	Sânge venos, flaconul suspectat din lot	Imediat

B. Vaccin și echipamente de administrare a vaccinului (seringi, ace)

- vor fi colectate cât mai curând posibil din cabinet mostre din vaccinurile și echipamentele utilizate la administrarea lor și vor fi depozitate în frigider. Ele vor fi trimise către laborator doar după recomandarea experților.
- testarea va fi cerută după o suspiciune clară și nu ca rutină, nu înainte de a fi emisă o ipoteză
- determinarea probelor care trebuie testate va depinde de ipoteza formulată

- dacă flaconul care a fost folosit încă există, va fi ambalat separat și trimis către laborator împreună cu flacoanele nefolosite din același lot
- responsabilitatea împachetării, asigurării lanțului de frig și trimiterii acestor probe revine responsabilului Programului Național de Vaccinare de la nivelul Județului
- probele vor fi însoțite de „Formularul de însoțire probe” (**Anexa 2**)
- Rezultatele de laborator vor fi trimise prin mail și fax către județ (DSP) și către nivelul național (INSP-CNSCBT, INSP-CRSP)

Probe de laborator în funcție de ipoteza de investigare a cazului de RAPI

Ipo-teza de lucru	Tip probe	Test laborator
Transportul și depozitarea vaccinului	Fiole vaccin	Aspect vizual al conținutului fiolei – clar/turbid, culoare, prezență de corpi străini / flocoane
Eroare reconstituire vaccin	Fiole vaccin și/sau diluanți	Analiza compoziției chimice pentru componente anormale sau culturi microbiologice pentru contaminarea cu bacterii
Injectare nesterilă	Ace, seringi, flacoane vaccin, diluanți	Teste sterilitate dacă o cauză infecțioasă este suspectată
Probleme vaccin	Fiole vaccin	Analiza compoziției chimice: nivelul conservanților, adjuvanților sau teste biologice pentru detectarea de substanțe străine sau toxine (dacă este suspectată o stare toxică)

LISTA DE VERIFICARE CU ETAPELE DE URMAT ÎN INVESTIGARE RAPI

ETAPE	ACȚIUNI
Confirmarea informațiilor din fișa de raportare RAPI	☐ obținerea fișei de observație a pacientului sau alte documente medicale ☐ verificarea detaliilor despre pacient și eveniment din documentele medicale și alte documente informative ☐ obținerea oricăror detalii omise în fișa de raportare RAPI
Investigarea și colectarea datelor: -despre pacient	☐ antecedente vaccinale ☐ antecedente personale patologice, incluzând istoric despre reacții similare sau alte alergii ☐ istoric familial despre evenimente similare
-despre eveniment	☐ istoric, descriere clinică, orice rezultat de laborator relevant despre RAPI și clasificarea evenimentului ☐ tratament, spitalizare, monitorizare
-despre vaccin/vaccinurile suspectate	☐ condițiile în care vaccinul a fost transportat, depozitat în prezent, starea indicatorului de monitorizare a vaccinului VVM de pe fiola de vaccin, fișa de înregistrare a temperaturii ☐ condițiile de stocare ale vaccinului la nivelul DSPj/ a municipiului București înainte ca vaccinul să ajungă în cabinet, a VVM. Pentru depozitul central dacă este cazul, această verificare va fi făcută de nivelul național ☐ data producerii, serie și număr lot pentru vaccinuri și diluanți
-despre comunitate	☐ dacă alți pacienți au primit același vaccin și au manifestat aceeași simptomatologie și dacă trebuie incluși în investigație ☐ dacă alți pacienți au aceeași simptomatologie (este nevoie de o definiție de caz), dacă aceștia au fost expuși vaccinului suspectat ☐ discuția cu alți medici vaccinatori pentru a înțelege practica locală
Evaluarea cabinetului medical prin întrebări legate de:	☐ Depozitarea (inclusiv fiole deschise), distribuția și neutralizarea vaccinurilor ☐ Depozitarea și distribuția diluanților ☐ Reconstituirea (procedura și timpul de păstrare) ☐ Folosirea seringilor, acelor ☐ Numărul de vaccinări (mai mare decât așteptat?) ☐ Detalii despre instruirea privind practicile despre vaccinare
Observații în timpul desfășurării activității de vaccinare	☐ Frigiderul - ce este depozitat în el (notați dacă există depozitate lângă vaccinuri alte recipiente, cu care vaccinul se poate confunda); ce vaccinuri/diluanți sunt depozitate cu alte medicamente; dacă vreo fiolă nu are etichetă ☐ Procedura de vaccinare: reconstituirea, tragerea vaccinului în seringă, tehnica de administrare, siguranța acelor și seringilor, așezarea flacoanelor deschise ☐ Dacă există flacoane deschise ce par contaminate
Formulați o ipoteză de lucru	☐ Referitoare la cauza posibilă a evenimentului
Testați ipoteza de lucru	☐ Distribuția cazurilor se suprapune peste ipoteza de lucru? ☐ Testele de laborator pot ajuta
Concluzii	☐ Un răspuns referitor la cauză ☐ Un raport complet de investigare RAPI ☐ Luare de măsuri corective și recomandare de acțiuni viitoare

Formular de însoțire probe RAPI

DSP Cod caz.....

Tipul de probe

☐ vaccin (fiole neutilizate) denumire.....nr..... lot.....☐ vaccin (fiole utilizate) denumire.....nr..... lot.....☐ diluant (fiole neutilizate) denumire.....nr..... lot.....☐ diluant (fiole utilizate) denumire.....nr..... lot.....☐ seringi - neutilizate număr..... tip.....☐ seringi - utilizate număr..... tip.....☐ ace - neutilizate număr.....☐ ace - utilizate număr.....

Data trimitere.....

Semnătura și parafa medicului responsabil - Programul Național de Vaccinare

**STATEMENT of the National Certification Committee for Polio Eradication
(NCCPE)
For Annual report 2016, Romania
Bucharest, 12 April 2017**

The NCCPE organized a meeting on 12 April 2017 to assess the data presented by National Centre for Surveillance and Control of Communicable diseases (NCSCCD) and National Reference Laboratory for Enteroviruses about implementation of the National plan of action to maintain polio-free status of the territory, of the recommendations made by European RCC in 2016 and to approve the annual polio report.

The Action Plan to Sustain Polio-Free Status in Romania was elaborated and approved in 2002 and updated periodically (in 2009, 2011, 2013, 2014, 2015), following the WHO declaration of poliomyelitis as a public health emergency of international concern (PHEIC) and Polio Outbreak Simulation Exercise (POSE) held in Bucharest, October 2015.

NCC considers that the results of vaccination coverage and laboratory results of surveillance implemented in the country in 2016 showing the absence of wild poliovirus and vaccine derived polio virus circulation in Romania in 2016 represent evidence that Romania is maintaining the status of a polio-free country, but acknowledges the risk of further spread following importation and the needs for surveillance and vaccine coverage improvements.

Vaccination coverage

According to the administrative data at national level, vaccination coverage with three doses of IPV at the age of 18 months was 95.5 % in 2012, but has been decreasing to 89.1% in 2015 and 2016.

There are districts (Alba, Arad, Argeş, Hunedoara, Prahova) that have been reporting coverage below 80% in 2015 and 2016.

In February 2016 Ministry of Health (MoH) recommended vaccination:

- For children of 2-6 age with less of 3 IPV doses,
- for people with no contraindication, including refugees and people working in the centres for migrants,
- for all military people from risk zones for wild polio virus, and also for people working at cross-border points with Ukraine
- for all tourists traveling in high risk zones for wild polio virus, activity through international vaccination units/offices

There is a continuous activity of family doctors to close the immunity gap in children aged 2- 6 years who had less than 3 doses of IPV in history. There is a resistance on vaccination; the main reason for this is refusal of parents to vaccinate their children.

AFP surveillance

AFP surveillance continued working last year, but its overall sensitivity was below 1/100,000<15years old with many silent districts.

Districts bordering countries with OPV vaccination (Ukraine, Moldova) reported and investigated AFP cases in 2016.

In 2016, there were no polio cases, no “hot” AFP cases and no VAPP or VDPV cases reported in Romania.

From September 2016 every laboratory that test for enteroviruses should voluntary report at PHA the number of tests and positive test. There were identified only 8 laboratories that are testing for enterovirus.

Environmental surveillance

Environmental surveillance has been conducted in Romania since July 2013. During July 2013 – May 2014, the National Reference Laboratory has been testing samples of raw sewage for enteroviruses systematically collected twice (BM) a month (M) from the main sewage system collector in Bucharest. Since 5 of May 2014, the environmental surveillance was extended to 5 additional districts (Satu-Mare, Maramureş, Suceava, Tulcea, Constanţa).

From January to September 2015, environmental surveillance was conducted to a total of 7 districts (Bucharest – BM, Constanţa – M, Tulcea – M, Satu-Mare – M, Maramureş – M, Botoşani-M, Suceava-M).

From mid September, the frequency of sampling in 4 districts situated in the North of the country has been increased from bi-weekly to weekly (W) (3-4 sampling sites per district: Satu-Mare, Maramureş, Botoşani and Suceava, all bordering Ukraine to the North).

From January to May 2016 the environmental surveillance was in place in 7 districts (Bucharest – BM, Constanţa – M, Tulcea – W, Satu-Mare – W, Maramureş – W, Botoşani-W, Suceava-W).

From June to November 2016 the frequency of sampling was changed in bimonthly only for 5 district (3-4 sites for districts near the border of Ukraine: Satu-Mare, Maramureş, Botoşani and Suceava, 1 site for Tulcea district).

From December 2016 frequency of sampling was changed in monthly except for Bucharest (BM).

The environmental surveillance samples are tested only in the National reference Laboratory for polio.

The laboratory results of environmental surveillance showed no wild polio virus or vaccine derived polio virus.

Containment

Polio National Certification Committee has contacted several times representatives of the Cantacuzino Institute for safe storage of polio virus strains. Despite repeated requests of the Committee and of the Ministry of Health, Cantacuzino Institute have not taken all necessary steps, as recommended WHO to ensure the preservation of these strains in a way which avoids any possibility of producing an accidental release.

Their desire to keep polio strains is correct, but they should provide a clear timetable for the procedure of removal and/or storage of wild/vaccine polio virus strains.

The point of view of National Certification Committee was that ensuring the protection of essential security interests of the health of the population, that includes invoke measures taken to avoid any accident by releasing biological poliovirus is a high priority.

Recently MoH established a technical team that have assessed containment facilities at Cantacuzino Institute and have made recommendations to fully implement GAP III procedures.

- **Prof. Dr. Alexandru Rafila, President NCCPE**
- **Prof. Dr. Emanoil Ceaşu, member**
- **Prof. Dr. Simona Ruţă, member**
- **Prof. Dr. Victoria Aramă, member**
- **Conf. Dr. Daniela Piţigoi, member**
- **Dr. Adrian Stoica, member**

SUMAR**Conferința Națională „Actualități în vaccinologie” RoVaccin 2018****Rezumate ale comunicărilor științifice**

7 Particularități ale sezonului gripal 2017-2018 - Rodica Popescu, Odette Popovici, Alina Ivanciuc, Dana Brehar-Cioflec, Teodora Vremeră

8 Vaccinul antigripal tetravalent – beneficiile utilizării în sezonul rece 2017-2018 - Victoria Aramă

9 Evoluția rujeolei în România: trecut și prezent - Aurora Stănescu, Adriana Pistol

10...Raportarea reacțiilor adverse post vaccinale în sistemele de supraveghere și farmacovigilență din România - Denisa Janță, Adriana Pistol, Roxana Stroe, Camelia Lazăr

Referate generale

11 Actualizări privind vaccinarea împotriva infecției determinate de virusurile papilloma umane la nivel național și internațional - Andreea Costache, Flavia Flintașu, Alexandru Rafila, Daniela Pițigoi, Maria Dorina Crăciun

19 Utilizarea serurilor și imunoglobulinelor în profilaxia bolilor infecțioase – indicații actuale și perspective - Maria Dorina Crăciun, Daniela Pițigoi

Metodologii de supraveghere

29....Metodologia de supraveghere a infecției urliene

41 Metodologia de supraveghere a reacțiilor adverse post-vaccinale indezirabile – RAPI

48 Ghid de investigare a cazurilor severe și grave de RAPI

55 STATEMENT of the National Certification Committee for Polio Eradication (NCCPE) For Annual report 2016, Romania, Bucharest, 12 April 2017