

## Data on the safety of immunizations included in the National Immunization Program in Moldova

V. Bucov<sup>1</sup>, \*L. Turcan<sup>1</sup>, A. Melnic<sup>1</sup>, N. Furtuna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Center of Public Health of Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: vbucov@cnspl.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

### Abstract

The purpose of this article is epidemiological analysis of adverse events following immunization (AEFI) registered in the Republic of Moldova in 2007-2012 on the basis of registration forms. In total there were 534 AEFI, mostly reactions after BCG ( $409-76.6 \pm 3.7\%$ ) compared to the DTP, Penta ( $104-19.5 \pm 3.4\%$ ) and MMR ( $21-3.9 \pm 1.7\%$ ). AEFI after the introduction of hepatitis B vaccine, OPV and Td for adults and adolescents have not been registered. After BCG most AEFI are lymphadenitis,  $82.4 \pm 3.8\%$ , often in the first two months after vaccination, significantly higher after the first dose compared to the second. Other reactions were cold abscesses –  $8.3 \pm 2.7\%$ , ulceration –  $6.1 \pm 2.4\%$ , scars –  $1.7 \pm 1.2\%$  and osteitis –  $1.5 \pm 1.2\%$ , occurring more often after the second dose of vaccine. It should be stated improper introduction of BCG. The vast majority of AEFI after the DPT and the pentavalent vaccine are systemic reactions,  $90.7 \pm 5.6\%$  compared to local,  $9.3 \pm 5.6\%$ ,  $p < 0001$ , and it is possible to state the underdiagnosis of local AEFI. The greatest number of AEFI after DTP and pentavalent vaccine occur within the first 1-10 hours,  $78.5 \pm 8.1\%$ , often within 1-6 hours,  $49.6 \pm 9.8\%$ . Thus, more active monitoring of vaccinated children should be carried out during this period of time. Surveillance system for AEFI requires standardization in reporting and harmonization of registration forms.

**Key words:** immunization, adverse events following immunization.

## Date privind inofensivitatea imunizărilor incluse în Programul Național de Imunizări în Republica Moldova

### Introducere

Imunizarea este o componentă esențială a politicilor de sănătate publică, destinată controlului bolilor infecțioase. Succesele în eradicarea sau eliminarea unor maladii infecțioase (variola, poliomielita, rujeola, difteria) la nivel mondial și regional, face vaccinarea una dintre cele mai rezultative din

intervențiile medicale. Prin urmare, din cauza utilizării universale a imunizărilor care, în multe cazuri sau circumstanțe, sunt obligatorii, apar probleme legate de siguranța și tolerabilitatea vaccinărilor, care au o importanță vitală [1]. Cazuri de reacții severe asociate cu administrarea recentă a vaccinului au un impact negativ major asupra opiniilor și comportamen-

tului părinților și lucrătorilor medicali [2]. De menționat, că la diferite etape de realizare a programelor de imunizare sunt formulate sarcini specifice și apar probleme particulare. Conform programului GIVS (Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015), una din sarcinile principale ale etapei actuale este menținerea acoperirii vaccinale înalte ( $\geq 95\%$ ), ceea ce nu permite răspândirea secundară a agentului cauzal și aplicarea vaccinurilor noi. În scopul reducerii numărului injecțiilor și atingerii unui nivel înalt de acoperire vaccinală, se recomandă elaborarea și implementarea vaccinurilor combinate cu realizarea unor studii ce țin de eficiența și inofensivitatea preparatelor vaccinale respective [3, 4, 5].

Unele reacții postvaccinale sunt inevitabile, apar în mod regulat la majoritatea persoanelor vaccinate, cum ar fi disconfort, indurație și durere în locul de inoculare, considerate ca fiind neimportante. Cu toate acestea, un anumit număr de evenimente mai rare, mai mult sau mai puțin grave, pot să apară după vaccinare la persoanele sensibile [1]. Acest fapt determină necesitatea de a crea în cadrul PNI un sistem eficient de înregistrare, analizare și clasificare a tuturor evenimentelor postvaccinale [6].

În Republica Moldova, RAP sunt înregistrate în cadrul supravegherii Programului Național de Imunizări (PNI) printr-un sistem pasiv de raportare cu analiza anuală a datelor privind RAP. Ultima publicație cu date generalizate și analiză multianuală a evenimentelor postvaccinale a fost realizată în 2006 [7]. În ultimii ani, au fost efectuate modificări ample în PNI, inclusiv modificarea calendarului de vaccinare și aplicarea vaccinurilor noi. În acest context, a fost actuală analiza epidemiologică a reacțiilor adverse postvaccinale pe teritoriul Republicii Moldova, prezentată în articolul de față.

### Material și metode

Au fost supuse analizei fișele de raportare a reacțiilor adverse postvaccinale înregistrate, confirmate și clasificate la nivel național, în perioada 2007-2012. În total, au fost examinate 534 de evenimente postvaccinale, inclusiv 409 - după administrarea vaccinului BCG, 104 ca urmare a vaccinării cu DTP sau vaccinul pentavalent, 21 - a vaccinării cu ROR. Datele obținute au fost prelucrate statistic la nivel de veridicitate egal cu 95%. La compararea datelor exprimate în procente a fost folosit indicele Student.

### Rezultate și discuții

Analiza structurii RAP a arătat, că cel mai mare număr al lor este înregistrat după administrarea vaccinului BCG,  $76,6 \pm 3,7\%$ , un număr mult mai mic după vaccinurile DTP și Penta,  $19,5 \pm 3,4\%$  și doar  $3,9 \pm 1,7\%$  - în urma vaccinării cu ROR. De menționat că RAP, la vaccinul ROR au fost înregistrate doar în ultimii doi ani la adolescenții de 15-16 ani după a treia doză, introdusă în calendar din 2011, și au fost caracterizate prin semne ușoare de parotidită. RAP în urma administrării vaccinurilor împotriva hepatitei B, VPO și Td pentru adulți și adolescenți nu au fost înregistrate, după administrarea vaccinului DT a fost înregistrată doar o singură reacție.

În tabelul 1, este prezentată caracteristica generală a RAP, înregistrate după administrarea vaccinului BCG. După administrarea vaccinului BCG predomină limfadenitele,  $82,4 \pm 3,8\%$ , numărul cărora este semnificativ mai mare după prima doză de vaccin, comparativ cu a doua doză, respectiv,  $95,1 \pm 2,5\%$  și  $45,7 \pm 9,7\%$ ,  $p < 0,001$ .

Tabelul 1

Caracteristica generală a RAP după administrarea vaccinului BCG înregistrate în Republica Moldova în perioada 2007-2012

RAP după BCG	BCG 1		BCG 2		Total	
	Abs	% $\pm$ 2m	Abs	% $\pm$ 2m	Abs	% $\pm$ 2m
Limfadenite	289	95,1 $\pm$ 2,5	48	45,7 $\pm$ 9,7	337	82,4 $\pm$ 3,8
Abcese reci	8	2,6 $\pm$ 1,1	26	24,7 $\pm$ 8,4	34	8,3 $\pm$ 2,7
Ulcere	2	0,6 $\pm$ 0,4	23	22,1 $\pm$ 8,0	25	6,1 $\pm$ 2,4
Cicatrice	0	0	7	6,6 $\pm$ 4,8	7	1,7 $\pm$ 1,2
Osteite/osteomielite	5	1,7 $\pm$ 0,8	1	0,9 $\pm$ 0,8	6	1,5 $\pm$ 1,2
Total	304	100,0	105	100,0	409	100,0

Tabelul 2

Termenul de apariție a limfadenitelor după administrarea vaccinului BCG

Termenul de apariție, luni,	BCG 1		BCG 2		Total	
	Abs	% $\pm$ 2m	Abs	% $\pm$ 2m	Abs	% $\pm$ 2m
< 1-2	186	64,4 $\pm$ 5,6	39	81,2 $\pm$ 11,3	225	66,8 $\pm$ 5,1
3-4	60	20,7 $\pm$ 4,7	6	12,5 $\pm$ 9,5	66	19,6 $\pm$ 4,3
5-6	15	5,2 $\pm$ 2,6	2	4,2	17	5,0 $\pm$ 2,4
< 7	28	9,7 $\pm$ 3,4	1	2,1	29	8,6 $\pm$ 3,1
Total	289	100,0	48	100,0	337	100,0

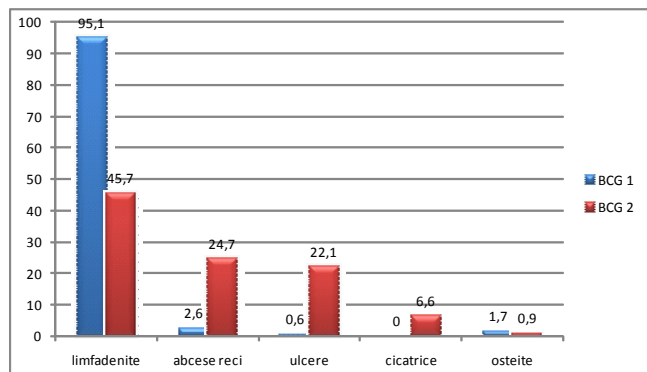


Fig. 1. Date privind analiza RAP după administrarea vaccinului BCG.

Frecvența altor reacții a fost următoarea: abcese reci –  $8,3 \pm 2,7\%$ , ulcere  $6,1 \pm 2,4\%$ , cicatrice –  $1,7 \pm 1,2\%$ , osteite –  $1,5 \pm 1,2\%$ . De menționat faptul, că numărul abceselor reci și al ulcerelor a fost cu o veridicitate evidentă mai mare după a doua doză de BCG, comparativ cu prima, respectiv,  $2,6 \pm 1,1\%$  și  $24,7 \pm 8,4$ ,  $p < 0,01$ ;  $0,6 \pm 0,4\%$  și  $22,1 \pm 8,0\%$ ,  $p < 0,01$ .

În tabelul 2, sunt prezentate datele privind termenele de apariție a limfadenitelor după administrarea vaccinului BCG. Cele mai multe cazuri sunt înregistrate în termenele de până la 2 luni după vaccinare,  $66,8 \pm 5,1\%$ ; semnificativ mai frecvent după doza a doua de vaccin, comparativ cu prima doză,  $81,2 \pm 11,3\%$  și  $64,4 \pm 5,6\%$ ,  $p < 0,05$ . Un număr destul de mare al limfadenitelor apare și peste 3-4 luni după administrarea vaccinului BCG,  $19,6 \pm 4,3\%$ . Numărul total al RAP după administrarea vaccinului BCG a crescut de la 33 (0,04% din numărul de doze administrate) în 2007, până la 117 (0,15% din numărul de doze administrate) în 2012, deși numărul de doze de vaccin administrate copiilor eligibili nu s-a schimbat semnificativ. Acest fapt se poate de explicat astfel: în primul rând s-au înregistrat modificări pozitive în ordinea de depistare și înregistrare a RAP, în al doilea rând, luând în considerație numărul excesiv de limfadenite și abcese reci, putem constata că, spre regret, s-a redus nivelul de calificare a personalului medical, implicat în administrarea vaccinului și au loc multiple încălcări ale tehnicii de inoculare a BCG (fig. 1).

Comparând datele obținute cu cele din literatura de specialitate constatăm, că structura RAP apărute după administrarea vaccinului BCG în Republica Moldova, este similară cu cea evidențiată și în alte țări [8, 9, 10]. Se menționează faptul că cauza apariției a astfel de complicații cum ar fi limfadenitele și abcesele reci constă în încălcarea tehnicii de administrare a vaccinului [9, 10]. În Republica Moldova, în perioada analizată a structurii RAP după administrarea vaccinului BCG sunt înregistrate 6 cazuri de osteite/osteomielite, inclusiv 5 după prima doză de vaccin, semnificativ mai mult, comparativ cu alte teritorii, unde această complicație este foarte rar întâlnită, mai frecvent la copii imunocompromiși sau cu alte patologii grave [11].

În tabelul 3 sunt prezentate date privind analiza RAP, înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent în perioada 2007-2012.

Tabelul 3

Date privind RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent în Republica Moldova în 2007-2012

Nr. dozei de vaccin	Numărul reacțiilor locale	Numărul reacțiilor sistemice	Total	
			Abs	% $\pm 2m$
1	2	46	48	$46,2 \pm 9,8$
2	2	21	23	$22,1 \pm 8,1$
3	0	17	17	$16,3 \pm 7,2$
4	3	13	16	$15,4 \pm 7,0$
Total	7	97	104	100,0

Reieșind din datele tabelului 3, constatăm că majoritatea covârșitoare a RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent sunt reacții sistemice,  $90,7 \pm 5,6\%$ , comparativ cu cele locale,  $9,3 \pm 5,6\%$ ,  $p < 0,001$ . Numărul total al reacțiilor, înregistrate în perioada analizată, se află în limitele de 10 (0,006% din numărul dozelor administrate) în 2009 și 21 (0,013% din numărul dozelor administrate) în 2011. Cele mai multe RAP apar după administrarea primei doze de vaccin,  $46,2 \pm 9,8\%$ , comparativ cu dozele 2-4,  $p < 0,01$ . Aceste date, la unele poziții diferă de datele altor autori, care au înregistrat un număr mai mare al RAP locale – până la 30-35% [1, 4]. Se poate conchide, că în Republica Moldova are loc hipodiagnosticarea RAP locale după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent.

În supravegherea și prevenirea RAP este foarte important termenul de apariție a lor, așa numita fereastră de risc [12]. În figura 2 sunt prezentate datele respective privind RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent.

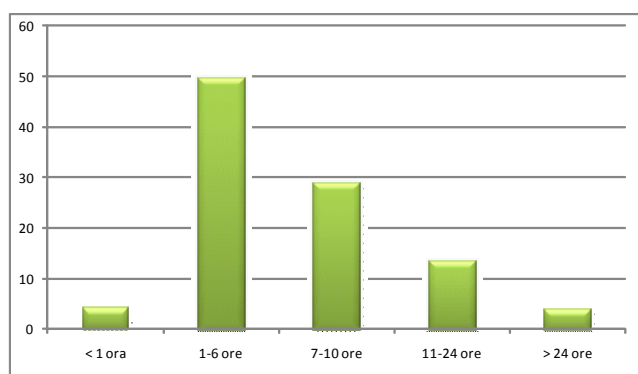


Fig. 2. Date privind termenele de apariție RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent

Majoritatea RAP apar peste 1-10 ore după administrarea vaccinurilor,  $78,5 \pm 8,1\%$ , mai des în perioada de 1-6 ore,  $49,6 \pm 9,8\%$ . Așadar, monitorizarea mai activă a copiilor vaccinați cu DTP și Pentavaccin trebuie efectuată tocmai în această perioadă de timp.

Prin evaluarea a 83 de fișe medicale, a fost analizată structura simptomatică a RAP după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent. În  $41,1 \pm 5,4\%$  cazuri, a fost înregistrată

hiperpirexia, în  $36,1 \pm 5,3\%$  – convulsii febrile și în șase cazuri – reacții alergice ( $7,2 \pm 2,8\%$ ). Plus la aceasta, numai după prima doză de vaccin, au fost observate zece cazuri de plâns inconsolabil ( $12,0 \pm 3,5\%$ ). Din reacțiile mai grave au fost înregistrate 3 cazuri de reacții encefalice ( $3,6 \pm 2,0\%$ ). La compararea datelor obținute cu datele din alte surse, inclusiv și instrucțiunile la vaccinuri analizate [<http://an.medipedia.ro/>], putem constata că în Republica Moldova sunt înregistrate mai multe cazuri de convulsii febrile ( $< 1/10000$  și  $1/3000$  doze de vaccin), mai puține cazuri de plâns inconsolabil, febră și reacții locale.

### Concluzii

1. Analiza RAP înregistrate în Republica Moldova a arătat că predomină reacțiile după administrarea vaccinului BCG,  $76,6 \pm 3,7\%$ , comparativ cu vaccinurile DTP, Penta –  $19,5 \pm 3,4\%$  și ROR –  $3,9 \pm 1,7\%$ .

2. În structura RAP, după administrarea vaccinului BCG, cea mai mare pondere le revine limfadenitelor,  $82,4 \pm 3,8\%$ , care apar mai frecvent în primele două luni după vaccinare și numărul cărora este semnificativ mai înalt după prima doză de vaccin, comparativ cu a doua doză. Alte reacții: abcese reci –  $8,3 \pm 2,7\%$ , ulcere  $6,1 \pm 2,4\%$ , cicatrice –  $1,7 \pm 1,2\%$  și osteite –  $1,5 \pm 1,2\%$ , care sunt mai frecvente după a doua doză de vaccin. După cum reiese din datele prezentate, are loc încălcarea tehnicii de administrare a vaccinului BCG.

3. Majoritatea covârșitoare a RAP, înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent, sunt reacții sistemice,  $90,7 \pm 5,6\%$ , comparativ cu cele locale,  $9,3 \pm 5,6\%$ ,  $p < 0,001$ , și se poate conchide că are loc hipodiagnosticarea reacțiilor locale.

4. Cel mai mare număr al RAP după administrarea DTP și vaccinului pentavalent, apar peste 1-10 ore după administrarea vaccinurilor,  $78,5 \pm 8,1\%$ , mai frecvent în perioada de 1-6 ore,  $49,6 \pm 9,8\%$ . Așadar, monitorizarea mai activă a copiilor vaccinați trebuie efectuată în această perioadă de timp.

5. Sistemul de supraveghere a RAP în Republica Moldova necesită standardizare la compartimentul raportare și unificarea formularelor pentru înregistrarea RAP.

### References

1. Cunha Mônica PL, Dórea José G, Marques Rejane C, et al. Vaccine Adverse Events Reported during the First Ten Years (1998–2008) after Introduction in the State of Rondonia. *Brazil Biomed Res Int.* 2013;2013;ID853083.
2. von Spiczak S, Helbig I, Drechsel-Bauerle U, et al. A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination. *Epilepsia.* 2011;52(8):1506-12.
3. GIVS Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. [www.who.int/vaccines-document/](http://www.who.int/vaccines-document/)
4. Skibinski David AG, Baudner Barbara C, Singh Manmohan, et al. Combination Vaccines. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):63-72.
5. Lim FS, Phua KB, Lee BW, et al. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(1):138-47.
6. Goldman GS, Miller NZ. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2010. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(10):1012-1021.
7. Țurcan Laura. Sistemul de raportare a reacțiilor adverse postvaccinale indezirabile (RAPI) în Republica Moldova. [Surveillance system for adverse events following immunization (AEFI)]. *Sănătate publică, economie și management în medicină.* 2006;14(3):40-45.
8. Mohammad Al Namshan, Omar Oda, Jameela Almaary, et al. *Bacillus Calmette-Guérin*-related cold thigh abscess as an unusual cause of thigh swelling in infants following BCG vaccine administration: a case series. *J Med Case Reports.* 2011;5:472.
9. Krishna Kumar Govindarajan, Feng Yih Chai. BCG Adenitis - Need for Increased Awareness. *Malays J Med Sci.* 2011;18(2):66-69.
10. Hyo Jin Kwon, Bo Hyun Chung, Byung Min Choi, et al. Severe Osteomyelitis as a Complication of Tokyo-172 BCG Vaccination. *J Korean Med Sci.* 2012;27(2):221-224.
11. Yamamoto S, Yamamoto T. Historical review of BCG vaccine in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(6):331-336.
12. Xu S, Zhang L, Nelson JC, et al. Identifying optimal risk windows for self-controlled case series studies of vaccine safety. *Stat Med.* 2011;30(7):742-52.

