

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIII – BOLI INFECȚIOASE**

PALIU MIRELA-MĂDĂLINA



TEZA DE DOCTORAT

**RUJEOLA LA ADULȚI ȘI COPII: PARTICULARITĂȚI
EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICO-EVOLUTIVE**

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. IOSIF MARINCU

**Timișoara
2023**

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

I. INFECȚIA RUJEOLICĂ	1
I.1 VIRUSUL RUJEOLEI	1
I.2 EPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI	3
I.3 PATOFIZIOLOGIA INFECȚIEI	13
I.4 CARACTERISTICI CLINICE ȘI PARACLINICE	23
I.5 COMPLICAȚII ȘI REZULTATE	26
I.6 VACCINAREA ȘI ERADICAREA RUJEOLEI	33

PARTEA SPECIALĂ

I. STUDIUL 1: PROFILUL BIOLOGIC ȘI CARACTERISTICILE CLINICE CA FACTORI DETERMINANȚI AI SPITALIZĂRII PRELUNGITE LA PACIENȚII ADULȚI CU RUJEOLĂ: UN STUDIU MONOCENTRIC ÎN VESTUL ROMÂNIEI	36
I.1 INTRODUCERE	36
I.1.1 CONTEXT	36
I.1.2 SCOPUL CERCETĂRII	37
I.2 MATERIALE ȘI METODE	38
I.2.1 DESIGNUL CERCETĂRII ȘI CONSIDERAȚII ETICE	38
I.2.2 CRITERII DE ELIGIBILITATE ȘI VARIABILELE STUDIULUI	39
I.2.3 ANALIZA STATISTICĂ	40
I.3 REZULTATE	40
I.3.1 ANALIZĂ DE FOND	40
I.3.2 PROFIL CLINIC ȘI PARAMETRI BIOLOGICI	42
I.3.3 ANALIZA FACTORILOR DE RISC	45
I.4 DISCUȚII	47
I.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE ȘI OPȚIUNI DE TRATAMENT	47
I.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	59
I.5 CONCLUZII	60
II. STUDIUL 2: EVOLUȚIA BOLII, CARACTERISTICILE CLINICE ȘI FACTORII DE RISC PENTRU PNEUMONIE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII NEVACCINAȚI CU RUJEOLĂ: O BOALĂ REEMERGENTĂ ÎN ROMÂNIA	62
II.1 INTRODUCERE	62
II.1.1 CONTEXT	62
II.1.2 SCOPUL CERCETĂRII	63
II.2 MATERIALE ȘI METODE	64
II.2.1 DESIGNUL ȘI ETICA STUDIULUI	64
II.2.2 INCLUDEREA PACIENȚILOR ȘI VARIABILELE	65
II.2.3 ANALIZA STATISTICĂ	66
II.3 REZULTATE	67
II.3.1 ANALIZA DE FOND	67
II.3.2 PROFIL CLINIC ȘI PARAMETRI BIOLOGICI	69
II.3.3 ANALIZA FACTORILOR DE RISC	72
II.4 DISCUȚII	72
II.4.1 CONSTATĂRI ACTUALE ȘI DOVEZI EXISTENTE	72
II.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	93
II.5 CONCLUZII	94
III. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE	95
BIBLIOGRAFIE:	97
ANEXA	I

CAPITOLUL 1. PROFILUL BIOLOGIC ȘI CARACTERISTICILE CLINICE CA FACTORI DETERMINANȚI PENTRU SPITALIZAREA PRELUNGITĂ LA PACIENȚII ADULȚI CU RUJEOLĂ: UN STUDIU MONOCENTRIC ÎN VESTUL ROMÂNIEI

CONTEXT

Rujeola este o boală extrem de infecțioasă și posibil mortală, care poate fi prevenită prin vaccinare. Este cauzată de morbillivirusul rujeolei, cunoscut în general sub numele de virusul rujeolei. Acesta este încadrat în genul Morbillivirus, familia Paramyxoviridae și subfamilia Orthoparamyxovirinae. Virusul rujeolei este un virus închis, cu un diametru de aproximativ 100-300 nm și un ARN monocatenar, cu sens negativ, nesegmentat. Mortalitatea globală anuală preconizată la nivel mondial din cauza rujeolei a scăzut la mai puțin de 100000 în 2016, dar a urcat la peste 200000 în 2019. Cu toate acestea, între 2000 și 2019, vaccinul împotriva rujeolei a prevenit un număr estimat de peste 25 de milioane de decese la nivel global, în timp ce actuala pandemie de SARS-CoV-2 ar fi putut modifica modelul obișnuit de răspândire a bolii și practicile de vaccinare. Până în iulie 2022, România a înregistrat un total de 20.204 cazuri și 64 de decese, de la începutul epidemiei în curs în 2016. Studiul de față intenționează să analizeze cea mai recentă epidemie de rujeolă din România, într-o populație cu o disponibilitate în scădere de a primi vaccinuri, prin descrierea tabloului clinic și a profilului biologic al pacienților spitalizați. Un obiectiv secundar al studiului actual este de a determina factorii de risc pentru o spitalizare mai lungă și pentru dezvoltarea pneumoniei legate de rujeolă.

REZULTATE

După colectarea datelor și excluderea pacienților pe baza protocolului de studiu și a diagnosticului diferențial, un total de 114 pacienți adulți cu rujeolă au fost incluși pentru analiza datelor. O prelucrare suplimentară a fost implementată prin stratificarea datelor în două grupe de comparație pe baza duratei de internare în spital. Au existat 68 (59,6%) de pacienți a căror internare în spital a fost mai scurtă sau egală cu mediana de 6 zile în cohorta existentă. Restul de 46 (40,4%) de pacienți au avut o ședere în spital mai lungă de 6 zile. Vârsta medie în grupul de spitalizare scurtă a fost de 28,1 ani, comparativ cu 31,9 ani în grupul de spitalizare lungă, cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între medii (valoare $p = 0,009$). Caracteristicile de fond ale pacienților adulți spitalizați cu rujeolă, au determinat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește proporția de persoane de etnie romă în grupurile de studiu, unde 17,4% dintre aceștia au avut o spitalizare de lungă durată, comparativ cu 5,9% în grupul de spitalizare de scurtă durată. Pacienții care au fost spitalizați pentru mai mult de 6 zile au avut o medie de 14,8 ani trecuți de la ultima doză de ROR, comparativ cu 6,6 ani la pacienții din grupul de spitalizare scurtă ($p < 0,001$).

Au fost semnificativ mai mulți pacienți nevaccinați sau cu un status de vaccinare incompletă împotriva rujeolei în grupul de pacienți care au avut o spitalizare de lungă durată (5,9% vaccinări incomplete față de 21,7% vaccinări incomplete în grupul de spitalizare de lungă durată). De asemenea, s-a observat că proporțiile comorbidităților au fost semnificativ diferite între cele două grupuri de studiu. Astfel, diabetul zaharat și bolile pulmonare cronice au fost mai răspândite în grupul de spitalizare lungă (6,5% vs. 0,0%). De asemenea, 94,1% dintre pacienții adulți cu rujeolă nu prezentau nicio afecțiune comorbidă, comparativ cu 73,9% în grupul de spitalizare îndelungată. Cele mai răspândite semne și simptome au fost febra (92,6% în grupul de spitalizare de scurtă durată și 100% în grupul de spitalizare de lungă durată), erupția maculopapulară (96,8% în grupul de spitalizare de scurtă durată și 84,8% în grupul de spitalizare de lungă durată), urmate de tuse, care a afectat peste 80% din toți pacienții. Diferențe semnificative au fost observate în ceea ce privește prevalența diareei (valoare $p = 0,007$), a oboselii (valoare $p = 0,003$) și a stării mentale alterate (valoare $p = 0,045$), cu cea mai mare proporție în rândul pacienților cu spitalizare de lungă durată. Același grup de pacienți a suferit complicații precum leziuni hepatice și pneumonie în număr mai mare

decât pacienții cu o spitalizare mai scurtă (28,3% vs. 13,2%), respectiv (52,2% vs. 32,4%). Radiografia toracică a evidențiat statistic mai multe modele de consolidare bilaterală și inflamație interstițială la pacienții cu spitalizare mai lungă.

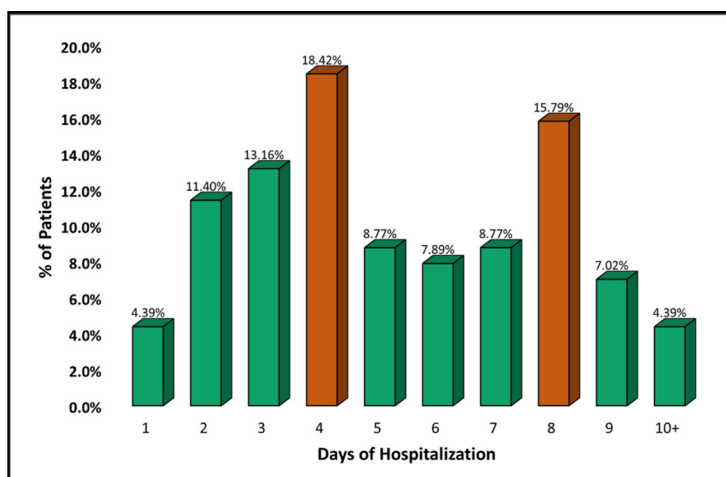


Image 2 – Distribuția pacienților în funcție de durata spitalizării.

Un număr de 39 (89,1%) dintre acești pacienți au primit antibiotice, comparativ cu 40 (58,8%) în rândul celor care au stat mai puțin de 7 zile în spital. Cele mai frecvent utilizate antibiotice au fost cefalosporinele la aproximativ 50% dintre toți pacienții tratați. În cele din urmă, internările la terapie intensivă au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu spitalizare îndelungată, comparativ cu celălalt grup (10,9% vs. 1,5%, valoare $p = 0,027$), deși nu au fost raportate decese în cohorta studiată. S-a observat că o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au stat în spital mai mult de 6 zile au avut parametri serici în afara intervalului normal, comparativ cu cei cu o spitalizare scurtă. Astfel, numărul de globule albe, numărul de limfocite, alanin aminotransferaza, lactat dehidrogenază, procalcitonina, proteina C reactivă și fibrinogenul au fost semnificativ mai ridicate din punct de vedere statistic. Dimpotrivă, hemoglobina a fost mai scăzută la pacienții cu spitalizare îndelungată (41,2% vs. 22,1%). Analiza factorilor de risc a identificat, în ordinea ascendentă a raportului de probabilitate, boala pulmonară cronică, afectarea hepatică, etnia romă, durata de la ultima doză de ROR, PCR, condensarea pulmonară bilaterală la radiografie și procalcitonina ridicată ca factori de risc independenți, semnificativi din punct de vedere statistic, pentru spitalizarea îndelungată și apariția pneumoniei la pacienții adulți cu rujeolă. Analiza a fost ajustată pentru factorii de confuzie, cum ar fi statutul de vaccinare pozitiv la rujeolă.

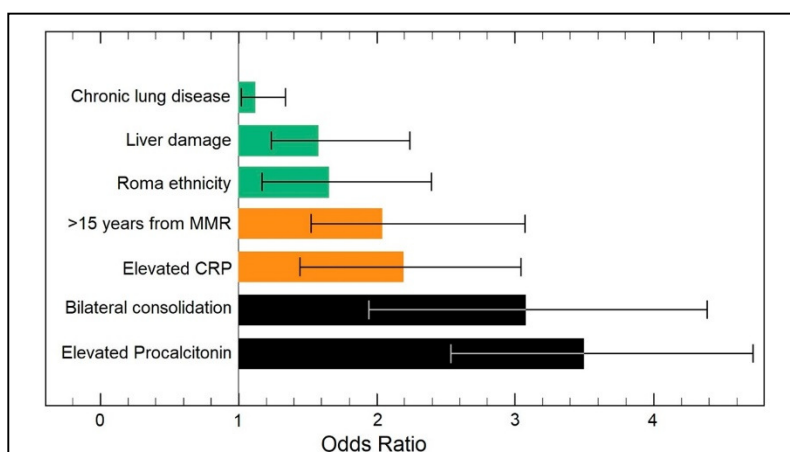


Image 3 – Analiza multivariată a factorilor de risc pentru spitalizarea îndelungată la pacienții adulți cu rujeolă.

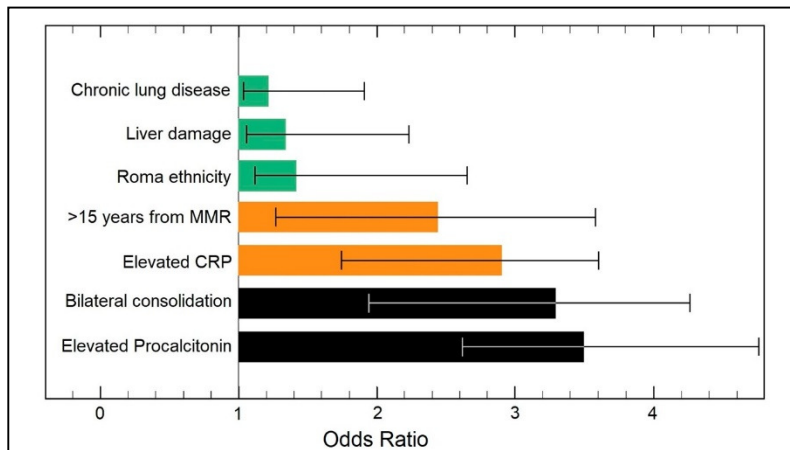


Image 4 – Analiza multivariată a factorilor de risc pentru pneumonie la pacienții adulți cu rujeolă.

CONCLUZII

În investigația actuală, au fost prezentate în detaliu profilul biologic și aspectele clinice ale pacienților adulți cu rujeolă care s-au dovedit a fi factori predictivi pentru spitalizarea prelungită. S-a constatat că mulți pacienți au avut o spitalizare îndelungată care a fost asociată cu boli pulmonare cronice, leziuni hepatice, etnia romă; o durată lungă scursă de la ultima doză de ROR, niveluri ridicate de proteină C reactivă, prezența condensărilor pulmonare bilaterale la radiografie și niveluri ridicate de procalcitonină. Având în vedere concluziile acestui studiu, care indică o tendință de scădere a vaccinării împotriva rujeolei în România, sunt încă necesare eforturi semnificative pentru a asigura o protecție îmbunătățită împotriva epidemiilor de rujeolă într-o anumită regiune și, mai ales, la pacienții cu factori de risc semnificativi pentru complicații, așa cum sunt descriși în acest studiu. Acești pacienți trebuie să fie vaccinați. Bolile pulmonare cronice, afecțiunile hepatice, etnia romă, timpul scurs de la ultima doză de ROR, CRP, condensarea pulmonară bilaterală la radiografie și procalcitonina ridicată s-au dovedit a fi factori de risc independenți pentru spitalizarea prelungită și dezvoltarea pneumoniei în grupul care a fost investigat.

De asemenea, trebuie să luăm în considerare beneficiile financiare care decurg din prevenirea rujeolei la scară națională. Spitalizările prelungite nu numai că sunt costisitoare, dar necesită, de asemenea, izolarea pacienților și utilizarea unor paturi de spital care ar putea fi folosite pentru pacienții care suferă de alte afecțiuni, cum ar fi COVID-19. Vaccinările de recuperare cu până la două doze de vaccin ROR sunt în continuare recomandate pentru toate persoanele care nu își cunosc statusul de vaccinare împotriva rujeolei, în special pentru persoanele în vârstă care nu au beneficiat de campaniile de vaccinare, cu scopul de a atinge o acoperire vaccinală de peste 95% la nivelul întregii țări. Acest studiu asupra rujeolei ar putea fi aplicat potențial la tratamentul altor boli, cum ar fi COVID-19, ceea ce ar duce la mai puține decese și la reducerea costurilor cu asistența medicală. Nu în ultimul rând, eradicarea rujeolei în România ar necesita eforturi coordonate la scară largă, la fel ca în țări mai prospere precum Statele Unite.

CAPITOLUL 2. EVOLUȚIA BOLII, CARACTERISTICILE CLINICE ȘI FACTORII DE RISC PENTRU PNEUMONIE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII NEVACCINAȚI CU RUJEOLĂ: O BOALĂ REAPĂRUTĂ ÎN ROMÂNIA

CONTEXT

Rujeola este o boală virală foarte contagioasă cauzată de Morbillivirus din familia Paramyxoviridae. Atunci când cineva tușește sau strănută, virusul se răspândește prin picături. Perioada cea mai contagioasă este considerată prodromul care durează 3-5 zile de la debutul erupției cutanate, deși se poate extinde și mai mult, deoarece ARN-ul rujeolei poate fi prezent în sânge, urină și mucoasa nazofaringiană pentru perioade lungi de timp, chiar și luni de la debutul erupției cutanate. Perioada infecțioasă este cea mai mare în timpul fazei în care virusul se replică în principal în tractul respirator superior, mai degrabă decât în cel inferior. Rujeola se definește prin epidemii ciclice, care se manifestă mai ales iarna, în corelație cu factorii de risc social, cum ar fi spațiile închise aglomerate, adunările școlare etc. Epidemiile de rujeolă par a fi caracterizate și de cicluri mai lungi, de mai mulți ani, datorită unei tendințe de creștere a numărului de persoane susceptibile neimunizate în timpul epidemiilor anterioare. Conform mai multor cercetări, un alt element semnificativ care afectează ciclicitatea și durata epidemiilor este rata natalității. Rujeola are o perioadă de incubatie de aproximativ 10-14 zile, care începe cu patru zile înainte de apariția erupției cutanate și se termină la patru zile după apariția acesteia. Nivelurile ridicate de viremie legate de perioada de coriză cu tuse mai violentă, care produce mai multe picături și crește intensitatea transmiterii virale. Cu toate acestea, virusul poate fi menținut în populațiile umane doar prin lanțuri de transmitere neîntrerupte, deoarece nu induce infecții cunoscute la animale și nici nu este detectabil în rezervoarele animale. Pacienții bolnavi necomplicați se pot recupera destul de repede și fără complicații sau efecte adverse. Cu toate acestea, pot apărea unele dintre următoarele complicații ale bolii: encefalită (1 caz din 1000), infecții ale urechii medii și pneumonie legată de rujeolă sau pneumonie bacteriană secundară care afectează până la 60 din 1000 de pacienți.

Rujeola nu mai este considerată doar ca o boală a copilăriei, deoarece poate apărea la orice vârstă. Cu toate acestea, persoanele cu vârsta de peste 20 de ani prezintă un risc mai mare de a dezvolta complicații, mai mult, dacă pacientul nu a fost vaccinat sau a fost vaccinat complet sau atunci când acoperirea vaccinală este mai mică decât minimul necesar de 95% pentru a preveni răspândirea virală. Strategiile recente de vaccinare au împins structura de vârstă a infecției cu rujeolă spre adolescență și vârsta adultă în populațiile care au primit două doze de vaccin antirujeolic. Odată cu această schimbare a pantei epidemice în funcție de vârstă, numărul de focare de rujeolă s-a înmulțit în zonele cu acoperire vaccinală scăzută și în mediile de îngrijire a sănătății cu comunități vulnerabile neprotejate prin vaccinare, cum ar fi persoanele foarte tinere și pacienții cu comorbidități multiple. Între 1980 și 2015, România a documentat un număr mic de cazuri de rujeolă după introducerea imunizării împotriva rujeolei în Programul Național de Vaccinare. Din 2005, campania de imunizare din România a inclus două doze de trivaccin ROR la 12 luni și la 6-7 ani. Din 2015, România a înregistrat un vârf mare de infecții cu rujeolă, ca urmare a scăderii considerabile a numărului de persoane dispuse să se vaccineze. În consecință, în 2016 a fost proclamată o epidemie de rujeolă, iar o doză suplimentară de trivaccin ROR a devenit obligatorie la vârsta de 9 luni. Conform procentelor oficiale de acoperire vaccinală împotriva rujeolei raportate în România în 2019, 76% din populația vizată de vaccinare primise a doua doză de vaccin antirujeolic, în timp ce 65,4% din populația țintă de vaccinare primise două doze de vaccin antirujeolic, rezultând o proporție de 90,9% din populația țintă protejată împotriva rujeolei. După patru ani de administrare după acest calendar, începând cu august 2020, doză suplimentară de ROR administrată în copilărie va fi oprită. Astfel, ne-am propus să studiem populația pediatrică din România la patru ani de la schimbarea guvernamentală a calendarului de vaccinare în regiunea de vest care a întâlnit cele mai multe cazuri de rujeolă în timpul epidemiei din 2016. Scopul nostru a fost de a oferi o privire cuprinzătoare asupra caracteristicilor clinice pediatrice, a evoluției și a factorilor de risc pentru dezvoltarea pneumoniei, stratificate în funcție de grupa de vârstă a pacienților la copii și adolescenți.

REZULTATE

Autorii au efectuat o analiză retrospectivă de cohortă pentru a urmări caracteristicile și efectele infecției cu virusul rujeolei la populația pediatrică cu vârsta sub 18 ani. Au fost analizate datele clinice și analitice ale pacienților internați la "Victor Babeș" Spitalul de Boli Infecțioase și Pneumologie din Timișoara. Pe parcursul perioadei de studiu de un an alocată pentru colectarea datelor, un total de 136 de pacienți cu rujeolă cu vârsta mai mică de 18 ani au fost eligibili pentru a fi incluși în prezenta analiză. Din cohorta de pacienți pediatrici, au existat 104 copii mai mici de zece ani și 32 de pacienți cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani care au format cele două grupuri de comparație. Vârsta medie în grupul de copii a fost de 2,4 ani, cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de grupul de adolescenți cu o medie de 12,5 ani (valoare $p < 0,001$). O caracteristică importantă a ambelor grupuri de studiu a fost prevalența ridicată a pacienților de etnie romă, care, deși reprezintă o minoritate în România, prevalența a fost de peste 40% în studiul actual.

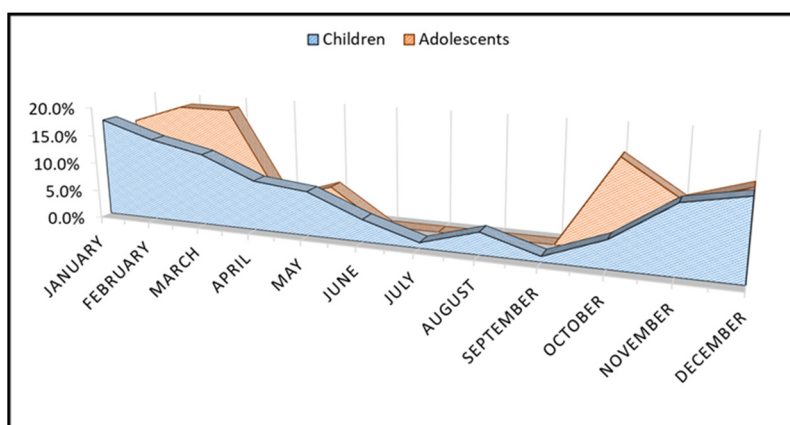


Image 5 – Compararea proporțiilor cazurilor de rujeolă în funcție de luna de infectare cu stratificarea pe grupe de copii și adolescenți.

Sursa de infecție a fost considerată ca fiind o infecție familială, colectivă sau izolată atunci când analiza epidemiologică nu a putut depista sursa de la un contact pozitiv. Sursa colectivă de infecție a fost considerată ca fiind o infecție comunitară cu rujeolă care a avut loc în afara familiei. Un total de 40,4% dintre copii au avut ca sursă de infecție familia, în timp ce doar 21,9% dintre adolescenți s-au infectat de la o sursă familială (valoare $p = 0,047$). Cu toate acestea, 71,9% dintre infecțiile cu rujeolă la adolescenți au fost izolate. Proportia de pacienți pediatrici cu o stare nutrițională deficitară a fost semnificativ mai mare în grupul de copii comparativ cu grupul de adolescenți (30,8% vs. 12,5%). Deși majoritatea pacienților nu au fost vaccinați împotriva rujeolei (91,9%), au existat șase pacienți cu un statut vaccinal incomplet și alți patru cu un profil vaccinal complet care au prezentat totuși o infecție simptomatică. S-a observat că durata medie de la ultima doză de ROR până la infecția cu rujeolă a fost semnificativ mai mare în grupul adolescenților comparativ cu cel al copiilor (70,2 luni vs. 9,6 luni, valoare $p < 0,001$). Comparatia proporțiilor de infecții rujeolice pe lună între copii și adolescenți a arătat că cea mai mare incidență (>20%) a fost între octombrie-noiembrie și februarie-martie în rândul adolescenților, iar între noiembrie și ianuarie în rândul copiilor. Petele Koplik au fost mai frecvent observate în rândul adolescenților (37,5%) comparativ cu copiii (20,2%), cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupuri (valoare $p = 0,045$).

În afară de petele Koplik, alte semne distinctive ale infecției rujeolei la copii, cum ar fi conjunctivita și coriza, au fost observate la aproximativ 50% și respectiv 25% din totalul pacienților studiați, probabil din cauza prezentărilor târzii, când caracteristicile infecției se modifică. Dintre complicații, copiii au suferit semnificativ mai multe cazuri de otită medie (11,5% vs. 0,0%, $p = 0,044$), deși au fost mai mulți adolescenți cu pneumonie și insuficiență

respiratorie acută (81,3% vs. 60,6%), respectiv (12,5% vs. 2,9%, $p = 0,031$), respectiv (12,5% vs. 2,9%). În consecință, studiile imagistice prin radiografie sau tomografie computerizată au evidențiat mai multe cazuri cu aspect de consolidare bilaterală în rândul adolescenților (p -valoare = 0,045). De asemenea, au existat 25,0% adolescenți care nu au necesitat tratament antibiotic în timpul spitalizării, comparativ cu 10,6% copii ($p = 0,039$). Au existat doar cinci pacienți (3,6%) din întreaga cohortă de pacienți pediatrici care au necesitat internarea în terapie intensivă și nu au existat cazuri de mortalitate. S-a observat că numărul mediu de celule albe din sânge la copii a fost semnificativ statistic mai ridicat decât la adolescenți (8,8 mii vs. 5,2 mii, valoare $p < 0,001$). Aceeași observație a fost făcută și pentru limfocite și trombocite. Cu toate acestea, valorile medii ale globulelor roșii și ale hemoglobinei au fost semnificativ mai mici la copii (3,9 milioane vs. 4,4 milioane, $p = 0,040$), respectiv (10,8 vs. 12,3). Deși nivelurile de alanin aminotransferază au fost, în medie, mai mari decât intervalul normal, diferența dintre grupurile de studiu nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. În cele din urmă, nivelurile de procalcitonină dintre markerii inflamatori au fost semnificativ mai mari în grupul de adolescenți (0,9mg/L vs. 0,5mg/L, valoare $p < 0,001$). Analiza multivariată a factorilor de risc prezentată în imaginea 12 a inclus un total de 126 de copii nevaccinați și a identificat ca factori de risc independenți vârsta pacienților ($OR=1,62$), starea nutrițională precară ($OR=1,25$), etnia romă ($OR=2,44$), anemia ($OR=1,58$) și procalcitonina ridicată ($OR=3,09$) ca factori de risc independenți și semnificativi din punct de vedere statistic pentru apariția pneumoniei la pacienții pediatrici cu rujeolă.

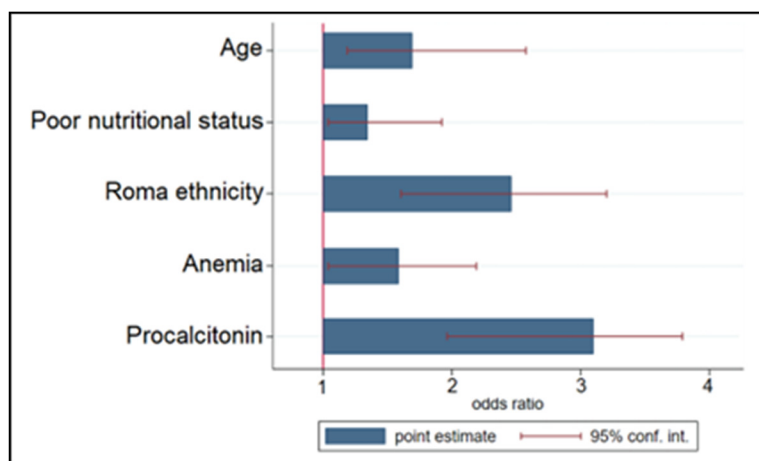


Image 7 – Analiza multivariată a factorilor de risc pentru apariția pneumoniei la copiii și adolescenții cu rujeolă.

CONCLUZII

Pacienții infectați cu rujeolă riscă să dezvolte pneumonie rujeolică, care este o complicație potențial fatală. S-a constatat că marea majoritate a pacienților pediatrici spitalizați cu rujeolă nu au fost vaccinați, ceea ce reprezintă un motiv semnificativ de îngrijorare pentru pacienții din grupul romilor, care au reprezentat peste patruzeci la sută din acești pacienți spitalizați. Pneumonia a fost o consecință gravă pentru acești pacienți și este important să se țină cont cu atenție de variabilele de risc, cum ar fi vârsta pacienților, starea nutrițională inadecvată, etnia romă, anemia și nivelurile de procalcitonină înainte de apariția unor probleme grave. Chiar dacă există câteva opțiuni diferite de tratament disponibile pentru pneumonie, cel mai important aspect al asistenței medicale este prevenirea. În cazul în care părinții continuă să manifeste rezistență la vaccinare, medicii ar trebui să îi asculte și să răspundă la orice întrebări sau preocupări pe care le-ar putea avea. Acest lucru este deosebit de important în cazul populației de etnie romă, care are cea mai mică rată de vaccinare din lume; prin urmare, aceasta este o ocazie excelentă pentru medici de a educa părinții și de a lucra pentru eradicarea completă a bolii prin vaccinare.