Priprave za pandemijo

Gustavo Reyes-Terán in René Gottschalk

Prevod: Marko Kovačević

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

UVOD

Pandemije gripe v preteklosti

Dosedanje tri znane pandemije (epidemije svetovnih razmer) so bile povzročene z virusi gripe A. Kadar se spontano zgodijo značilne spremembe na najmanj enem od površinskih antigenov hemaglutinina in nevraminidaze virusa gripe A, nihče ni imun na takšen v celoti novi virus. Če virus doseže lastnost, da se učinkovito prenaša s človeka na človeka in ima sposobnost razmnoževati se, povzročajoč pri ljudeh resno obolenje, je možen pojav pandemije. To se je zgodilo l. 1918 ("Španska gripa ", ki jo je povzročil podtip H1N1), l. 1957 ("Azijska gripa ", ki jo je povzročil podtip virusa H2N2) in l. 1968 ("Hong Kongska gripa", ki jo je povzročil podtip H3N2). Previdne ocenitve kažejo, da je število umrlih v pandemiji l. 1918 znašalo 20 do 40 milijonov. Vendar novejše študije iz Afrike in iz Azije kažejo, da bi bilo število žrtev po svetu lahko blizu 50-100 milijonov (Johnson 2002).

Strokovnjaki za gripo so izračunali, da bi samo v industrijskih državah naslednja pandemija gripe zahtevala v dveh letih do 130 milijonov obiskov pri zdravniku, 2 milijona sprejetih v bolnišnico in 650.000 umrlih. V državah v razvoju bi udarec bil verjetno še hujši (WHO 2004). Novejše projekcije pandemije podobne oni iz l. 1918 kažejo, da bi po celem svetu bilo 180-360 milijonov umrlih (Osterholm 2005).

H5N1 pandemična nevarnost

Do sedaj (januar 2006), je 9 držav daljnega Vzhoda prijavilo epizootije pri perutnini povzročene z visoko patogenim virusom ptičje gripe H5N1: Koreja, Vietnam, Japonska, Tajska, Kambodža, Laos, Indonezija, Kitajska in Malezija. Epizootije na Japonskem, v Maleziji in v R. Koreji so bile uspešno obvladane, toda izgleda, da je virus postal endemičen v več prizadetih državah. Epizootije v jugovzhodni Aziji so povzročile pogin ali uničenje več kot 150 milijonov ptic in težke posledice za kmetijstvo, posebej pri številnih ruralnih rejcih, ki so odvisni od prihodkov in od prehrane z rejo v majhnih dvoriščnih jatah.

Nedavni izbruhi pri pticah povzročeni z istim sevom virusa v Rusiji, Kazahstanu, Turčiji, Romuniji in na Hrvaškem dokazujejo, da se virus širi izven svojega prvotnega žarišča (WHO 2005a, WHO 2005b).

V 6 državah so bili potrjeni primeri zbolevanja ljudi za ptičjo gripo A (H5N1). Večino jih povezuje v ruralnih predelih direkten kontakt z obolelo ali s poginulo perjadjo v državah: Vietnam, Tajska, Kambodža, Indonezija, Kitajska, in Turčija (glej tabelo 1). Število potrjenih primerov zbolelih ljudi okuženih s ptičjo gripo A (H5N1) se prijavlja SZO, ki podatke redno ažurira na svoji spletni strani (WHO 2005c).

Tabela 1. Kumulativno število potrjenih primerov ljudi zbolelih za ptičjo gripo A / (H5N1) Prijavljeni SZO do 25. 01. 2006 (WHO 2005c) *		
	Zbolelih**	Umrlih
Vietnam	93	42
Tajska	22	14
Kambodža	4	4
Indonezija	19	14
Kitajska	10	7
Turčija	4	2
Skupaj	152	83

* SZO prijavlja samo laboratorijsko potrjene zbolele.
** Skupno število obolelih zajema število umrlih

Nedavne raziskave kažejo, da pandemični virus iz l. 1918 mogoče ni bil reasortirani virus (kot so povzročitelji pandemij iz l. 1957 in 1968), bolj verjetno je, da je izključno ptičji tip virusa, ki se je prilagodil na človeka (Taubenberger 2005). So določeni dokazi, da je visoka patogenost virusa iz l. 1918 povezana s pojavom virusa kot ptičjega virusa, ki je adaptiran na človeka. Zanimiva je podobnost števila sprememb v proteinih polimeraze pri sevih iz l.1918 in pri nedavno visoko patogenimi sevi H5N1- ptičjimi sevi, ki so v cirkulaciji in so povzročili smrt pri ljudeh (Taubenberger 2005), kar povzroča zaskrbljenost.

Upoštevajoč dejstvo, da je H5N1 antigensko nov, je visoko patogen za ljudi in da lahko pridobi sposobnost, da se učinkovito prenaša s človeka na človeka, je Svetovna zdravstvena organizacija ponovila svoj apel iz leta 1997 vsem državam, da se pripravijo za naslednjo pandemijo, ki je imenovana kot "neizogibna in mogoče grozeča " (BWHO 2004).SZO je aprila 2005 posodobila svoj lastni načrt pripravljenosti za pandemijo April 2005 (WHO 2005d).

Pripravljenost za pandemijo

Načrtovanje je bistveno za zmanjšanje ali za upočasnjevanje prenosa pandemičnega seva virusa gripe in za zmanjšanje širjenja števila obolelih, hospitalizacij in umrlih v času. Pripravljenost bo pomagala ohraniti bistvene službe in zmanjšati ekonomske in socialne posledice pandemije (WHO 2004).

Epidemiološki modeli kažejo, da bo pandemija imela največje posledice v najrevnejših državah. Kajti te države imajo zelo omejene vire za nadzor in zdravstvene vire, poleg tega je prebivalstvo slabo prehranjeno in splošno slabšega zdravstvenega stanja (WHO 2004).

Faze pandemije

Globalni načrt pripravljenosti za pandemijo SZO vsebuje različne faze, ki omogočajo nepretrgano delovanje tekom določenih ključnih dogodkov (WHO 2005d). Vsaka faza je povezana z delovanji na mednarodnem in na nacionalnem javno- zdravstvenem območju. Vsako delovanje na nacionalnem nivoju, ki ga je treba izvajati v vsaki od faz, je še razdeljeno na delovanja v skladu z nacionalno epidemiološko situacijo. SZO priporoča državam, da pri pripravi državnih načrtov pripravljenosti upoštevajo dejavnosti na nacionalnem nivoju, ki so vsebovane v Globalnem načrtu pripravljenost SZO. Glavni povzetek teh novih faz je podan v tabeli 2. Svet je trenutno (januar 2006) v fazi 3, ko novi podtip virusa gripe povzroča zbolevanje ljudi, toda se še vedno ne širi učinkovito in neprekinjeno med ljudmi.

Tabela 2. Faze po Globalnem načrtu za pripravljenost za gripo za 2005 (na osnovi WHO 2005d).

Obdobje/ Faza	Dogodek
Interpandemično obdobje	
Faza 1	Novi podtipi virusa gripe niso ugotovljeni pri ljudeh. Virus gripe, ki povzroča okužbo pri človeku, je lahko prisoten pri živalih. Če je prisoten pri živalih je majhno tveganje za okužbo človeka ali za zbolevanje ljudi.
Faza 2	Pri človeku ni odkritih novih podtipov virusa gripe. Vendar podtip virusa, ki kroži pri živalih, predstavlja znatno tveganje[a] za zbolevanje ljudi.
Obdobje pandemične budnosti	
Faza 3	Okužbe ljudi z novim podtipom, toda ni prenosa s človeka na človeka ali pa v zelo redkih primerih širjenje na tesne kontakte.
Faza 4	Pojava majhnega clusterja – skupine z omejenim prenosom s človeka na človeka, vendar je izjemno omejen, kar kaže, da virus še ni dobro adaptiran na ljudi[b].
Faza 5	Večji cluster(ji)-skupine zbolelih,vendar je prenos s človeka na človeka še vedno omejen, kar kaže, da virus postaja vse bolj adaptiran na ljudi, toda še ni popolnoma nalezljiv (zanesljivo tveganje za pandemijo)[b].
Pandemično obdobje	
Faza 6	Pandemična faza: povečani in neprekinjeni prenos v splošni populaciji[b].
Postpandemično obdobje	Vrnitev na interpandemično obdobje.

a. Razlika med *fazo 1* in *fazo 2* temelji na tveganju za okužbo ljudi ali zbolevanje ljudi zaradi sevov, ki krožijo pri živalih. Razlika bo temeljila na različnih dejavnikih in njihovi relativni pomembnosti v sodobnih znanstvenih spoznanjih. Dejavniki so: patogenost za živali in človeka; razširjenost pri domačih živalih ali samo pri divjih živalih; ali je virus enzootičen ali epizootičen, geografsko lokaliziran ali razširjen; ostale informacije iz virusnega genoma in/ali ostale znanstvene informacije.

b. Razlika med fazo 3, fazo 4 in fazo 5 temelji na ocenitvi tveganja za pandemijo. Upoštevajo se različni dejavniki in njihova relativna pomembnost v skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji. Dejavniki so: stopnja prenosa-kužnosti; geografska lokaliziranost ali razširjenost; ostrost bolezni; prisotnost genov iz humanih sevov (če izvira iz živalskega seva); ostale informacije iz virusnega genoma in/ali ostale znanstvene informacije.

Interpandemično obdobje in obdobje pandemične budnosti

Nadzor

Nadzor je "neprekinjeno sistematično zbiranje, analiziranje in interpretacija o dogodku specifičnih podatkov, zaradi uporabe za načrtovanje izvajanja in evalviranja javno-zdravstvenih postopkov", ne pa samo zbiranje podatkov (Flahault 1998). Torej je pravočasen reprezentančen in učinkovit sistem nadzora temelj za obvladovanje bolezni, ki imajo tendenco pojavljanja v epidemijski obliki (PPHSN 2004).
Za vsako državo je bistveno, da ima zgodnji sistem opozarjanja, s katerim bo zmožna odkriti neobičajni cluster ali število zbolelih ljudi za boleznijo, ki je lahko povzročena z novim virusom gripe. S sodelovanjem v Globalni mreži nadzora gripe država prispeva k detekciji virusov gripe s pandemičnim potencialom. Vrsta nadzora bo odvisna od tega ali je potencialni pandemijski sev virusa gripe prvič prepoznan pri domačih živalih, pri divjih živalih in od tega na kakšnem geografskem območju je novi sev poznan ali se pričakuje, da bo krožil (WHO 2005e).
Nadzor mora voditi k delovanju. Preden se zastavijo prioritete nadzora, morajo države definirati cilje nadzora. Hitra laboratorijska potrditev bo vplivala na hitrost izvajanja ukrepov za obvladovanje. SZO resno priporoča ločevanje analize potencialno pandemičnih sevov od rutinske diagnostike virusov gripe.
Nacionalni in mednarodni sistemi prijavljanja morajo upoštevati novi Mednarodni zdravstveni pravilnik (IHR 2005).
Tekom interpandemičnega obdobja in obdobja pandemične budnosti (faze od 1 do 5), mora imeti nadzor v vseh državah za cilj hitro indentificiranje sevov, ki krožijo in zgodnjo detekcijo ter prijavljanje potencialno pandemičnega seva pri ljudeh in pri živalih. Države, ki so prizadete z grožnjo pandemije, morajo tudi dognati, v kolikšni meri je izbruh razširjen, kot tudi ali je in v kolikšni meri je prišlo do prenosa s človeka na človeka.
Dejavnosti tekom teh obdobij zajemajo: laboratorijski nadzor, prijavljanje kliničnih primerov zbolelih, vključujoč prijavljanje iz bolnišnic; zgodnji sistem opozarjanja za raziskovanje clusterjev akutnih respiratornih obolenj; osnovni sistem za nadzor živali in sodelovanje z referenčnim laboratorijem zaradi identificiranja gripe, ki se ne da tipizirati.
Dejavnosti v državah, v katerih so se pojavili izbruhi pri živalih, zajemajo tudi anketiranje zbolelih in iskanje kontaktov z zbolelimi, raziskovanje clusterjev in zdravstveno spremljanje skupin v visokem tveganju. Primerne dejavnosti nadzora tekom prepandemičnega obdobja lahko zajemajo nadzor pojavnosti pljučnic in spremljanje rezistence na protivirusna zdravila (WHO 2004).
Nadzor, ki temelji na opazovalnih bolnišnicah -Sentinel hospital-based surveillance, je odločilen za pravočasno sprožitev izvajanja javno- zdravstvenih-preventivnih ukrepov in za laboratorijsko diagnostiko. Nacionalni nadzor mora preko mreže opazovalnih bolnišnic, med hospitaliziranimi pacienti, odkriti posameznike z akutnimi respiratornimi obolenji, nepričakovano umiranje zaradi akutnih respiratornih obolenj ali pa clusterje težkih akutnih respiratornih obolenj pri prebivalstvu. Zdravstveno osebje teh bolnišnic, mora biti posebej izobraženo za delovanje v pogojih pandemije gripe. Potrebno je načrtovati izobraževanje in šolanje osebja za nego, laboratorijskih delavcev, prostovoljcev in drugih, ki bodo morda sodelovali in so izven zdravstvene stroke.

Ustanovitev laboratorijske diagnostike

Kot navaja SZO (WHO 2005e), je nujno imeti službo in zmožnosti za hitro potrditev na okužbo sumljivih okužb ljudi z novim sevom virusa gripe. Za države z omejenimi možnostmi je potrebno ustanoviti mrežo laboratorijev, ki imajo svoje lastne izkušnje (npr. za diagnostične teste za gripo). V interpandemičnem obdobju morajo imeti vse

države dostop do najmanj enega laboratorija, ki lahko izvaja rutinsko diagnostiko gripe, tipizacijo in podtipizacijo, ne pa nujno indentifikacijo seva. Ti laboratoriji morajo biti evidentirani pri SZOhese. Minimalni pogoji opremljenosti za te laboratorije so imunofluorescenca (IF) in reakcija verige polimeraze (RT-PCR). Države, ki nimajo laboratorijev, ki izvajajo rutinsko diagnostiko gripe, tipizacijo in podtipizacijo povzročitelja, lahko uporabljajo komercialne teste za hitro detekcijo diagnostiko antigenov. Vseeno pa vlada mora nameniti vire ali si prizadevati, da si zagotovi to diagnostiko v drugih državah, z namenom razvijanja nujnih laboratorijev za potrebe epidemiološkega nadzora.
Pod optimalnimi pogoji morajo biti nacionalni laboratoriji opremljeni za biovarnostne zaščitne nivoje (BSL) 3 in 4. Vendar običajno države v razvoju nimajo nobenih BSL-4 in imajo zelo malo ali pa nobenih BSL-3 laboratorijev. Zaradi tega morajo razpoložljive BSL-3 laboratorije prilagoditi za delo na lokalnem nivoju (na ta način bo diagnostika hitrejša) ali pa morajo pospešiti s pomočjo SZO dogovor o uporabljanju BSL-3 in BSL-4 laboratorijev v drugih državah. V zgodnjih fazah pandemije bo potrebno pogosto testiranje vedno, kadar se posumi na pandemični sev virusa pri pacientih z gripo podobnimi težavami. Kadar se pandemija pojavi, testiranje vseh obolelih ne bo mogoče. Laboratoriji morajo zdravstvenim delavcem zagotavljati redne najnovejše izsledke. V državah, v katerih načrt pripravljenosti za pandemijo vsebuje uporabo protivirusnih zdravil, morajo biti laboratoriji usposobljeni za spremljanje rezistence na protivirusna zdravila. Mora se izvajati dnevno prijavljanje obolelih nacionalnim oblastim in SZO skupaj z informacijami o možnem viru okužbe (WHO 2005e).

Cepiva

Protivirusna zdravila in cepljenje so edine možnosti za obvladovanje okužbe z virusom gripe (Yen 2005, Korsman 2006). Cepljenje je najboljša zaščita proti gripi (van Dalen 2005), toda ustreznega cepiva ne bo možno pripraviti preden se novi sev virusa pojavi. V normalnih pogojih je potrebno najmanj 6 mesecev za razvoj cepiva in za masovno proizvodnjo (Flemming 2005). Vendar celo tedaj, tekom prvega pandemičnega vala, večina držav brez lastne proizvodnje cepiva ne bo imela dostopnega cepiva. Razlog temu so omejene svetovne proizvodne zmogljivosti in koncentriranost proizvodnje v razvitih državah.
Države, ki imajo lastno proizvodnjo, morajo tekom pandemije pomagati in zagotoviti z vsemi sredstvi, da se hitro začne masovna proizvodnja cepiva. V nekaterih razvitih državah so vlade odgovorne za zagotavljanje največje možne zaščite na začetku pandemije. Npr., vlada Nizozemske se že sedaj pogaja s proizvajalcem, da bi zagotovila, da bo cepivo za katerikoli bodoči pandemični sev na voljo prebivalcem Nizozemske čim prej po razvoju cepiva (van Dalen 2005). Medtem morajo biti države, ki nimajo lastne proizvodnje, pripravljene za takojšnje izvajanje programa cepljenja takoj, ko bodo cepiva proti pandemičnemu sevu na razpolago (WHO 2005e).
Načrti za uporabo pandemičnega cepiva morajo zajemati: določitev ustanov, ki bodo izvajale masovno cepljenje, postopke za namestitev osebja in za izobraževanje osebja, postopke za omejitve v prioritetnih skupinah, zmožnosti za shranjevanje cepiva in vzdrževanje hladne verige, določitev sedanjih zmožnosti in potencialnih depojev, zaščito cepiva (preprečitve kraje) tekom transporta, shranjevanja in uporabo v zdravstvenih ustanovah. V nekaterih primerih so v prioritetnih skupinah za cepljenje delavci z živalmi ali s pticami, veterinarji in rejci v primeru živalske ali ptičje gripe; zdravstveni delavci in delavci zaposleni v bistvenih službah pri grožnji pandemije ali pri razširjeni pandemiji (WHO 2005e).

Protivirusna zdravila

Protivirusna zdravila zajemajo M2 inhibitorje, ki so blokatorji ionskih kanalčkov (amantadine in rimantadine) ter inhibitorji nevraminidaze (oseltamivir in zanamivir) (Hoffmann 2006b). Uporabo protivirusnih zdravil spremlja zaskrbljenost za pojav rezistenčnih variant povzročitelja. Zdravljenje z M2 inhibitorji lahko povzroči pojav

popolnoma patogenih in prenosljivih rezistenčnih variant pri najmanj 30% posameznikov (Hayden 1997). Poleg tega M2 inhibitorji ne delujejo na H5N1 *in vitro* (Lipatov 2004).
Po zdravljenju z inhibitorji nevraminidaze so bile v začetku ugotovljene rezistenčne variante pri približno 4% do 8% otrocih in <1% odraslih (McKimm-Breschkin 2003, Stilianakis 2002); pozneje pri zdravljenju z oseltamivirjem pa pri 18% otrok na Japonskem (Kiso 2004). Nedavno je prijavljen pojav rezistenčnih variant influenza A (H5N1) tekom zdravljenja z oseltamivirjem pri dveh zbolelih v Vietnamu (de Jong 2005). Pri obeh pacientih so izolirali viruse gripe A (H5N1) z zamenjavo H274Y na genu nevraminidaze, ki določa visoko rezistenčnost na oseltamivir (Gubareva 2001). Čeprav je bil obema pacientoma predpisan oseltamivir v ustrezni dozi in je zdravljenje trajalo po priporočilih (75 mg 2 krat na dan tekom 5 dni, otrokom pod 13 let starosti je doziran glede na telesno težo) in se je z zdravljenjem začelo v času, kadar se pričakuje najboljši klinični učinek (znotraj 48 po pojavu simptomov), sta oba pacienta umrla. Ugotovitve kažejo, da je razvoj rezistence na zdravilo prispeval k napačnemu zdravljenju teh pacientov. Avtorji sklepajo, da je potrebno še evalvirati postopke namenjene pritivirusni učinkovitisti (npr., uporabo večjih doz, daljše trajanje zdravljenja ali kombinirano zdravljenje).
Nujno je raziskati nove načine apliciranja protivirusnih zdravil, kajti ugotovljena je spremenjena farmakokinetika pri ljudeh s težko obliko gripe in tistih, ki imajo drisko (Hien 2004).
Obstaja skrb glede tega, če so majhni otroci in intelektualno prizadeti pacienti ali pacienti s prizadetostjo koordinacije niso zmožni ustrezno inhalirati zanamivirja (Imuta 2003). S pojavljanjem mutacij rezistence na oseltamivir bi bil lahko zanamivir vključen med zdravila proti okužbi z virusom gripe A (H5N1) zaradi manjše nagnjenosti k rezistenci (Moscona 2005).

Pripravljanje zalog zdravil

Vlade nekaterih držav so se odločile za pripravljanje zalog oseltamivirja. Načini ustvarjanja zalog oseltamivirja so v vsaki državi odvisni od obstoječih sredstev in števila prebivalstva. Svetovna zdravstvena organizacija vzpodbuja države, da zaloge zdravila pripravijo vnaprej (Abbott 2005). Npr. vlada Nizozemske ima na zalogi 225.000 zdravilnih doz oseltamivirja (Groeneveld 2005). Toda številne države v razvoju ne bodo zmogle ustvariti zalog protivirusnih zdravil.
V Izraelu so nedavno ugotavljali cost benefit ustvarjanja zalog zdravil in optimalne strategije uporabe protivirusnih zdravil (število zbolelih, obiski zdravniku, hospitalizacije in umiranje). Analizo so izvedli na osnovi podatkov iz prejšnjih pandemij gripe. Izračunali so stroške za sistem zdravstvene oskrbe in skupne stroške za ekonomijo. V ekonomske stroške so vključili vrednost izgubljenih delovnih dni, ne pa potencialne vrednosti izgubljenih življenj (Balicer 2005). Definirane so 3 strategije za uporabo oseltamivirja tekom pandemije: uporaba za zdravljenje, dolgotrajna predekspozicijska profilaksa in kratkotrajna postekspozicijska profilaksa za tesne stike z zbolelimi za gripo (z indeksnim zbolelim, ki se ga zdravi). Prvi dve strategiji sta usmerjene bodisi na celotno populacijo ali pa samo na osebe, ki so v tveganju za komplikacije. Ekonomske rezultate za vseh 5 strategij so primerjali z neposeganjem. Izračunali so stroške ustvarjanja zalog in so ugotovili razmerje cost benefitov. Najbolj ugodno cost benefit razmerje je ugotovljeno za ustvarjanje zalog protivirusnih zdravil, ki bodo služila bodisi izključno za terapijski ukrep ali pa za kratkoročno profilakso za eksponirane kontakte. Strategija je imenovana "ciljana profilaksa " (Longini 2004). Namen ciljane profilakse je zmanjšanje uporabe zdravila z maksimalnim učinkom. Zaradi tega je za varčevanje s sredstvi v državah v razvoju posebej pomembna ciljana profilaksa.
Čeprav se v večini držav v razvoju ne pričakuje poraba antivirusnih zdravil je v razvitih državah uporaba le-teh odvisna od tega ali je preskrbljenost z njimi slaba ali dobra. (glej tabelo 3).

Tabela 3. Priporočila za uporabo protivirusnih zdravil – Ministrstvo za zdravje Nizozemske (prirejeno iz Groeneveld 2005)		
1. Ko pandemija prvič doseže Nizozemsko		
	Zdravljenje Indeksni pacienti[a]	**Zagotoviti profilakso za** Družine, sostanovalce in druge kontakte indeksnega bolnika: postekspozicijska profilaksa
2. Tekom manifestne pandemije ali v primeru masovnega vstopa virusa iz tujine		
Če primanjkuje inhibitorjev nevraminidaze	**Zdravljenje** Rizične skupine[b], profesionalci[c], in (kadar je pomembno) osebe, ki so v času pandemije v specifičnih rizičnih skupinah[a]; drugače zdrave osebe: v primeru hospitalizacije zaradi komplikacij	
Če ne primanjkuje inhibitorjev nevraminidaze	**Zdravljenje** Pacienti, ki imajo simptome skladne gripi	**Zagotoviti profilakso za** Posamezne paciente[d] in rizične skupine, profesionalce in (kadar je pomembno) osebe, ki so v času pandemije v specifičnih rizičnih skupinah[e]

a. Čimprej po pojavu prvih simptomov; če se z zdravljenjem ni začelo znotraj 48 ur je lahko neučinkovito.
b. Pacienti z resnimi respiratornimi, pljučnimi ali kardiovaskularnimi težavami ali disfunkcijami, ki če se okužijo s pandemičnim virusom gripe, bodo v resnem tveganju za dekompenzacijo pljučne ali kardiovaskularne funkcije, pacienti z inzulin odvisnim diabetesom.
c. Vse osebe, ki so odgovorne za diagnostiko, zdravljenje in nego zbolelih za gripo, ali za logistično upravljanje z nujnimi resursi.
d. Kadar zdravnik odloči, da je to ustrezno za določenega pacienta.
e. Po cepljenju in dokler je virus v cirkulaciji.

Ustvarjanje osebnih zalog se resno odsvetuje (Brett 2005, Moscona 2005), kajti le-to lahko povzroči uporabo nezadostne doze ali neustrezen način aplikacije in s tem se pospešuje pojavljanje variant, ki so rezistenčne na oseltamivir. Poleg tega ustvarjanje osebnih zalog oseltamivirja izčrpava obstoječe zaloge, ki ne zadostujejo potrebam. Vsaka bolnišnica mora ustvarjati zaloge antibiotikov za zdravljenje okužb s *Staphylococcus aureusom* in drugih sekundarnih okužb.

Splošni ukrepi

Pokazalo se je, da so za obvladovanje nepričakovanih nalezljivih bolezni pomembni tudi nemedicinski ukrepi. Na Tajskem so v nacionalnem programu proti H5N1 ptičje gripe upoštevali **udeležbo skupnosti** na različnih nivojih. Javnozdravstveni delavci, delavci v veterinski službi, zdravstveni prostovoljci v vaseh in drugi so bili deležni izvajanja neprekinjene nacionalne kampanje nadzora že od začetka oktobra l 2004. Imeli so pisna navodila, ki so jih izdale nacionalne oblasti (Barnett 2005). Dejstvo, da se je na Tajskem

tekom l. 2004 s H5N1 okužilo 17 oseb in samo 5 oseb v l. 2005, odraža začetni uspeh v izvajanju državnega programa proti ptičji gripi H5N1 (WHO 2005c). Nujno je medsektorsko sodelovanje z nezdravstvenimi sektorji (posebej kmetijskim, ekonomskim, socialnim in sektorjem za notranje zadeve). V proces načrtovanja je potrebno vključiti profesionalne mreže izven zdravstvenega sektorja (to je zakonodajno, izobraževalno, turizem.
Učinkovito sporočanje o **tveganjih pred dogodkom** uspešno zmanjšuje ovire sporočanja tekom samega dogodka (USDHHS 2005). Obveščanje populacij, ki so v tveganju že pred dogodkom, kot tudi splošne populacije, ima izjemno pomembnost, kajti se s tem zmanjšujejo socialne tenzije. Preko masovnih medijev (TV, radio) je treba splošni populaciji sporočati bistvene informacije o ustreznih higienskih ukrepih, preventivnih ukrepih in ukrepih, ki se jih ne priporoča, o tveganih postopkih ter drugih relevantnih vprašanjih. Masovni mediji morajo prispevati k splošnem znanju o grožnji pandemije gripe, da bi s tem vplivala na oblikovanje socialne zavesti.
Zelo koristno je usmerjeno **urjenje** zdravstvenih delavcev v pripravah za pandemijo. S tem se pri njih poveča voljnost za uporabo zaščitne opreme in postopkov za obvladovanje okužbe.
Vaje **simulacije pandemije** so koristne za pridobivanje znanj o izvajanju postopkov in obnašanju tekom pojava pandemije. V Vietnamu se je v glavnem mestu Hanoju okrog 1.000 zdravstvenih delavcev in civilistov udeležilo nepričakovane vaje zaradi urjenja v uradnem načinu reagiranja na pandemijo ptičje gripe. Ponovitev vaj, ki jo je organizirala mestna uprava, je zajela prebivalstvo iz lokalnih četrti, bolnišnic, varnosti in vojaških enot distrikta Long Bien prestolnice Hanoi (Thanhnien 2005).

Sezonsko cepljenje proti gripi

Rutinsko je potrebno cepiti rizične skupine, da se s tem zmanjša možnost sočasne dvojne okužbe s sezonskim sevom virusa gripe in s potencialno pandemičnim sevom virusa. Sočasna okužba omogoča reasortiranje genetskega materiala med njimi. Cepljenje z inaktiviranim cepivom se priporoča osebam, ki so v povečanem tveganju za nastanek komplikacij gripe (ACIP 2005):

- osebe starosti $\geq$ 65 let;
- prebivalci ustanov za starejše občane in drugih ustanov za nego kroničnih bolnikov, ne glede na njihovo starost, ki imajo kronične bolezni;
- odrasle osebe in otroci, ki imajo kronične bolezni pljučnega ali kardiovaskularnega sistema, vključujoč astmo (hipertenzija ni visoko tvegano stanje);
- odrasle osebe in otroci, ki so tekom prejšnjega leta zahtevali redno medicinsko spremljanje ali pa hospitalizacijo zaradi kroničnih metaboličnih obolenj (vključujoč diabetes mellitus), disfunkcije ledvic, hemoglobinopatij ali imunosupresije (vključujoč imunosupresijo povzročeno z zdravili ali s HIV);
- odrasle oseb in otroci, ki imajo katerokoli stanje (npr., kognitivno disfunkcijo, poškodbo hrbtenjače, bolezni s krči ali nevromuskularne motnje), ki lahko ogroža respiratorno funkcijo ali pa izločanje respiratornih sekretov ali lahko poveča tveganje aspiracije;
- otroci in mladostniki (starosti od 6 mesecev – 18 let), ki so na dolgotrajni terapiji z aspirinom in so zaradi tega pri okužbi za gripo v tveganju za nastanek Reyevega sindroma;
- ženske, ki so noseče tekom sezone gripe; in
- otroci starosti od 6-23 mesecev.

Politična obveznost

Eden od najbolj pomembnih dejavnikov je politična socialna pripravljenost za priznavanje in za prijavljanje razširjenosti bolezni. Brez tega ključnega dejavnika ni možno izvajanje nobenega nadaljnega nacionalnega delovanja na preprečevanju pandemije. Za pripravljanje načrta pripravljenosti je nujna največja podpora politične oblasti in

obvezanosti. Povečano regionalno sodelovanje in povezovanje povzroča medsebojno podpiranje oseb, ki so vključene v načrtovanje. To je možno uporabiti kot orodje za povečanje mednarodnega pritiska in s tem za politično obvezanost (WHO 2004). Zapisi o pandemijah iz preteklosti, posebej iz pandemije l. 1918 kažejo, da lahko pojav pandemije povzroči katastrofalne posledice za vsako državo, kajti prizadene socialno ekonomske in politične strukture nacije (PPHSN 2004).

Zakonska in etična vprašanja

Že pred pojavom pandemije se mora zastaviti ustrezna zakonodaja. V pogojih nacionalne katastrofe, kot je pri pandemiji, mora javnozdravstvene ukrepe, da bi bili učinkovito izvedeni, podpirati nacionalni sistem zakonodaje. Npr., zakon o karanteni običajno pooblašča določene službe in osebe za izvajanje ustreznih ukrepov za eradiciranje ali za obvladovanje širjenja nalezljivih bolezni (PPHSN 2004). Podobne prisilne ukrepe je mogoče izvajati, če se bo pokazalo, da je cepljenje nujno za zajezitev pandemije.

Financiranje

Države z omejenimi resursi naj oblikujejo izvedljiv načrt pripravljenost za pandemijo, ki temelji na obstoječih resursih in na velikosti in strukturi populacije. Visoka politična podpora je najvažnejša za razporejanje sredstev, ki so določena za izredne razmere kot je pandemija gripe. Postopek načrtovanja mora vsebovati tudi ugotavljanje možnih virov za financiranje reagiranja na pandemijo.

Globalna strategija za stopnjujoče obvladovanje visoko patogene ptičje gripe

Verjetno progresivno širjenje visoko patogene ptičje gripe (HPAI) v nove regije, bo zahtevalo zelo aktivno posredovanje držav, ki so v tveganju, posebej pa v državah, ki so na migracijskih poteh ptic. Nujno bo izvajati okrepljen nadzor, okrepiti zmožnosti za detekcijo in biti pripravljen na pojav pandemije. Da se bo zagotovilo, da se bolezen prepreči ali pa da se jo odkrije in obvladuje, bo potrebna zavest o nevarnosti. Nujno bo tudi izobraževanje in urjenje veterinarske stroke, rejcev, prodajalcev na trgu, prevoznikov perutnine in zbiralcev jajc, da se prepreči utrditev in ohranitev bolezni v na novo koloniziranih ekosistemih (FAO 2005).
FAO in OIE so v sodelovanju s SZO prevzele iniciativo za začetek procesa razvoja Globalne strategije progresivnega obvladovanja in eradikacije HPAI. Glavni cilj strategije je končna eliminacija HPAI iz sektorja domače perutnine v Aziji in v Evropi ter preprečevanje nadaljnega širjenja HPAI v neokužene države in na ta način zmanjšanje globalne grožnje pandemije med ljudmi, podpiranje produkcije perutnine sposobne za preživetje, povečanje močne regionalne in mednarodne trgovine perutnine in izdelkov iz perutnine, povečanje varnosti hrane in krme ter izboljšanje pogojev za preživljanje celotnega sektorja reje perutnini in vlaganj vanjo, posebej pomoč pri revščini v ruralnih predelih (FAO, OIE, WHO 2005).
Obstajajo številne priložnosti za obvladovanje visoko patogene ptičje gripe: 1) preprečevanje kontakta med divjo in domačo perjadjo, s pomočjo zapiranja prostorov za rejo in z uporabo higiensko neoporečne vode; 2) preprečitev kontakta med domačimi vodnimi pticami in galinacijsko perutnino s pomočjo zapiranja prostorov za rejo in z uporabo kvalitetne pitne vode ter z izključevanjem vodne perjadi iz "vlažnih trgov "; 3) eradiciranje virusov gripe H5/H7 iz galinacijske perutnine z izbiranjem ali z uporabo cepiv za preprečevanje bolezni in njenega prenosa; 4) preprečevanje ali do skrajnosti zmanjšati kontakt med perutnino, svinjami in ljudmi ter ustvarjanje koristnih cepiv in učinkovitih protivirusnih zdravil (Webster 2006).

Obdobje pandemije

Tekom faze manifestne pandemije, mora biti prvenstveni cilj obvladovanje. Omenjeno je bilo, da je uspeh odvisen od zgodnjega odkrivanja prvega clusterja zbolelih, povzročenega s pandemičnim sevom (Ferguson 2004) in od detekcije velikega deleža zbolelih, ki nastajajo (Ferguson 2005). Zaradi tega je v tej fazi za uspešno obvladovanje bistveno izvajanje optimalnega nadzora.

Nadzor

Nadzor pandemije mora zajemati nadzorovanje naslednjih dogodkov: sprejem sumljivih na bolezen ali potrjenih zbolelih povzročenih s pandemičnim sevom gripe, absentizem delovne sile v službah, ki so določene kot bistvene, uporaba cepiva za rutinsko cepljenje in za cepljenje proti pandemičnemu sevu (če so ta na razpolago), stranski učinki po cepljenju, ki so pripisani pandemičnemu sevu cepiva (če je to na voljo), zbiranje podatkov za poznejšo uporabo, za izračun učinkovitosti cepiva proti pandemičnem sevu, nadzorovanje uporabe cepiva proti pnevmokoku in nezaželjenih učinkov povezanih z uporabo cepiva (če je to cepivo na voljo in se je uporabljalo) ter nadzorovanje uporabe protivirusnih zdravil in stranskih učinkov, ki bi se jih lahko pripisalo uporabi teh zdravil. Razen tega je treba zagotoviti mehanizme za agregiranje, interpretacijo podatkov in za prenos le-teh, zaradi njihove uporabe pri odločanju. Obvezno je dnevno prijavljanje obolelih nacionalni službi in tudi v SZO, skupaj z informacijami o možnem viru okužbe (WHO 2005e).

Zdravljenje in hospitalizacija

Dokler je število prizadetih oseb še majhno je paciente s sumom na ali z dokazano gripo, A (H5N1) obvezno hospitalizirati v izolacijskih pogojih zaradi kliničnega nadzorovanja, ustrezne diagnostike in zdravljenja s protivirusnimi zdravili. Paciente in njihove družinske člane je potrebno poučevati o ukrepih osebne higiene in o preprečevanju prenosa okužbe. Obravnava zbolelih temelji na suportivni oskrbi z zagotavljanjem kisika in podporo ventilacije. Pacienti, pri katerih se sumi na gripo A (H5N1), morajo takoj prejeti inhibitor nevraminidaze, vse dokler ne dobimo laboratorijskih diagnostičnih izvidov (WCWHO 2005). Za več podrobnosti glej Hoffmann 2006.

Ljudski viri: zdravstveno osebje

Zdravstveno osebje, ki je v stiku s pacienti,mora uporabljati zaščitne maske (NIOSH-preverjene N-95 ali njimi ekvivalentne), plašče z dolgimi rokavi, obrazni ščitnik ali zaščitna očala ter rokavice. Kadar je to izvedljivo je potrebno omejiti število zdravstvenih delavcev, ki prihajajo v direktni kontakt z obolelim in z okoljem obolelih. Zdravstveni delavci, ki so deležni postopkov z visokim tveganjem (npr. postopki ob katerih se generirajo aerosoli), morajo prejeti predekspozicijsko profilakso (WCWHO 2005).

Geografsko usmerjena profilaksa in ukrepi socialnega distanciranja

Za izračunavanje zbolevanja in umrljivosti povezane z gripo je možno uporabiti modele. Čeprav modeli, ki so bili uporabljeni za razvite države, niso koristni za države v razvoju je možno ugotoviti nekaj zanimivih uporabnih principov za nerazvite države.
S pomočjo simulacijskega modela prenosa gripe v jugovzhodni Aziji je nedavnega veljalo, da je mogoča izvedljiva eliminacija nastajajoče epidemije z uporabo kombinacije ukrepov za geografsko usmerjeno profilakso in socialnega distanciranja, bazično reprodukcijsko število novega virusa je pod 1,8 (Ferguson 2005). Bazično reprodukcijsko število R_0 (Anderson 1992) meri prenosljivost nekega patogena. Definirano je kot povprečno število sekundarnih zbolelih, ki jih je v celotni občutljivi populaciji povzročil tipično zboleli primarni bolnik. Bolezen se lahko širi, če je $R_0 > 1$, toda, če je $R_0 < 1$, se veriga prenosa prekinja. Zaradi tega je cilj postopkov zadrževanja zmanjšanje R_0 na nivoje pod 1. Vendar je Ferguson iz tega simulacijskega modela sklenil, da mora število ključnih kriterijev doseči visoko verjetnost za uspeh: (1) hitro identificiranje clusterja originalnega obolelega, (2) hitro občutljivo detekcijo obolelega in nudenje zdravljenja ciljnim skupinam, (3) uspešno-učinkovito nudenje zdravljenja velikem proporcu ciljne populacije, (4) zadostne zaloge zdravila, (5) sodelovanje prebivalstva s strategijo zadrževanja posebej pa z vsakim uvedenim ukrepom za socialno distanciranje, (6) mednarodno sodelovanje na razvoju taktike, nadzorom epidemije in izvajanjem strategije zadrževanja. Uspeh zadrževanja ni možen, če je R_0 za novem pandemičnem sevu večji od 1.8.

V stohastičnem modelu simulacije gripe z uporabo podobnega pristopa (Longini 2005), je kazalo, da kombinacija ciljane antivirusne profilakse, predhodnega cepljenja in karantene, lahko zadrži seve z R_0 velikosti 2.4. V resnici je SZO sprejela oba modela reagiranja na pandemijo gripe (WHO 2005g). Vendar so kritični dokazi proti obema modeloma. Npr., pripomnili so, da v je članku Longinija privzeto, da bo oseltamivir koristen v pandemiji, vendar se lahko zgodi, da oseltamivir ne bo učinkovit proti vsem novim virusom ptičje gripe (Chung 2005). Poleg tega je bil oseltamivir neučinkovit pri 50% pacientov na Tajskem (Fergusson 2005). Za delo z vedno spreminjajočim se vzorcem bolezni pandemije ptičje gripe- influenze, je nujno imeti pripravljene načrte za najhujši možni scenarij. Takšen model najhujšega scenarija nam zagotovi vredne informacije za načrtovanje resursov, npr., števila respiratorjev, velikost intenzivne nege in celo pogrebne zmogljivosti, ki bodo potrebne (Chung 2005).
Ukrepi za povečanje socialnega distanciranja so bili že uporabljeni v prejšnjih pandemijah in so ostali pomembna možnost za reagiranje na bodoče pandemije (WHO 2005f). Ti ukrepi zajemajo omejitev potovanja ali gibanja (zapuščanja ali vstopanja v predele v katerih obstaja okužba), zapiranje izobraževalnih ustanov, prepoved masovnega zbiranja, izolacija okuženih oseb in oseb za katere se sumi, da so okužene ter karantena za eksponirane posameznike ali potnike, ki so prišli iz predelov v katerih razsaja pandemični sev (WHO 2005e). Učinkovitost nekaterih ukrepov distanciranja, ki so bili z uspehom izvajani pri boju s SARSom, je treba dokazati tudi za gripo. Razlogi temu so, da zboleli za SARSom niso kužni pred pojavom simptomov bolezni, zboleli za gripo pa so kužni preden se pri njih pojavijo jasni simptomi (Ho 2004).

Iskanje zbolelih s simptomi

Za gripo se predvideva, da jo bo zelo težko obvladovati z aktivnim iskanjem kontaktov, zaradi visoke transmisije že pred pojavom simptomov. Poleg tega bo verjetno neizvedljivo iskanje kontaktov za gripo zaradi zelo kratke inkubacije (2 dni) in obdobja kužnosti (3-4 dni) (Fraser 2004).

Kontrola meja

Tekom epidemije SARSa, so pri potnikih na letali izvajali termometrijo. Tako so potnikom z vročino prepovedali vstop v letalo. Bolnišnica, ki je v bližini letališča je bila določena za bivanje, diagnostiko in za zdravljenje vsakega potnika, pri katerem je ugotovljena vročina (Ho 2004). Vendar bo možno pri gripi s pomočjo infrardečega skrininga telesne temperature odkriti samo paciente, ki že imajo simptome gripe.

Higiena in dezinfekcija

Priporočila za t.i. "respiratorno higieno", kot je pokrivanje ust pri kašlju in izogibanje pljuvanja so določena bolj na verodostojni učinkovitosti, kot na osnovi kontrolnih študij (CDC 2003). Virus gripe lahko preživi v in se prenaša z rokami ali s predmeti iz okolja (WHO 2006). Večina kontroliranih študij, toda ne vse, so dokazale zaščitni učinek umivanja rok v zmanjšanju okužb zgornjih dihal. Večina okužb, ki so bile proučevane so bile verjetno virusne etiologije, vendar jih je bilo le malo povzročenih s povzročiteljem gripe (Fasley 1999). Ni bilo študij, ki so se ukvarjale konkretno z gripo (WHO 2006).

Sporočanje o tveganju

Potrebno je izvajati strategijo sporočanja o tveganju, ki je zadosti fleksibilna, da se ji intenziteta povečuje tekom različnih faz pandemije. Potrebno je ugotoviti, kateri mediji so za to najbolj ustrezni in učinkoviti. Priporočljivo je že v interpandemičnem obdobju določiti uradno osebo, ki bo svojo nalogo komuniciranja z mediji izvajala tekom vseh faz pandemije. Viri informacij morajo biti zanesljivi in sprejemljivi za javnost, npr. SZO, CDC, FAO. Najboljše je, da bo ta oseba nekdo, ki je povezan z oblastmi. V svojih izjavah se mora izogibati strahu in paniki, praktične informacije morajo biti razumljive vsem (PPHSN 2004).

Zaključki

Pandemija gripe bo imela uničujoče posledice z neprecenljivimi tveganji za zdravje ljudi in za svetovno ekonomijo. V večini držav bo vplivala na politično in socialno stabilnost. Za ublažitev nekaterih posledic lahko pomagajo močna finančna sredstva in dobra medicinska infrastruktura. Toda po vsej verjetnosti države v razvoju ne bodo imele zadostnih zalog protivirusnih zdravil in bodo brez ustreznega cepiva.

Tveganje za pandemijo v državah v razvoju je tesno povezano z ekspozicijo ljudi. V nekaterih državah Afrike, Latinske Amerike in v državah jugovzhodne Azije ljudje spijo v istih prostorih s perutnino. V jugovzhodni Aziji in širše trgi z živo perutnino predstavljajo tveganje za prenos na ljudi (Webster 2004). Da se zmanjša ekspozicijo ljudi, je potrebno izobraževanje o pravilnem ravnanju s perutnino v številnih delih sveta, da v osnovi spremenimo kulturo vedenja ljudi o živalih (World Report 2005). Dokler ne bo na voljo učinkovito cepivo proti virusom H5N1 za ljudi, je potrebno nujno izvajati enostavne preventivne ukrepe pri pripravi hrane, v delu s perutnino in se izogibati kontaminirani vodi (Hayden 2005). Zaradi tega morajo priprave za pandemijo v državah v razvoju zagotoviti sredstva za izobraževanje prebivalstva, s čimer bodo povzročene kulturne spremembe in izboljšave higienskih razmer.

SZO navaja 5 bistvenih učinkovitih strategij za zmanjšanje tveganja za pandemijo in sicer:

- Znižanje ekspozicije ljudi
- Okrepitev zmožnosti za hitro zadrževanje (ustvarjanje zadostnih zalog protivirusnih zdravil namenjenih za profilakso, kombinirano z ukrepi za socialno distanciranje)
- Okrepitev sistemov za zgodnje opozarjanje
- Hitro raziskovanje zbolelih in clusterjev
- Graditev splošnih zmogljivosti za zdravstveno oskrbo.

Če se prenos novega pandemičnega seva začne pri ljudeh, bo hitrost, s katero se bo gripa širila, odvisna od tega kako zgodaj je bila odkrita in od tega, kako hitro bo mednarodna skupnost lahko mobilizirala in dostavila pomoč, vključujoč protivirusna zdravila za profilakso. Zaradi tega, morajo oblasti poleg lastnih nacionalnih načrtov pripravljenosti, aktivno sodelovati s sosednjimi državami (Ho 2004). "Brez mednarodnega sodelovanja noben narod ne more trditi, da je varen" opozarja generalni direktor SZO Lee Jong-Wook.

Na sestanku, ki ga je SZO sklicala v Ženevi novembra l.2005, so predstavniki več revnih držav izrazili zaskrbljenost, glede nedelovanja plana podpiranja enakomerne distribucije zdravil in cepiv v primeru pandemije. Številne države so preveč revne, da bi kupovale zdravila in da bi imele zmogljivosti za produkcijo cepiva ali za generične verzije zdravil (World Report 2005). Zahodne države že kopičijo zaloge protivirusnih zdravil in razvijajo cepiva. Revne in srednje bogate države ostajajo zaskrbljene zaradi nedostopnosti teh potencialnih sredstev za reševanje življenj. Na tem sestanku ni bilo nobenih predlogov za reševanje vprašanja enakomernega dostopa do zdravil in cepiv v primeru pojava pandemije (Enserink 2005).

Pomoč nerazvitim državam je potrebno nuditi pred pandemijo. Ko se pandemija začne, bo prepozno. Pandemije ne poznajo meja in je zaradi tega nujno, da se mednarodno sodelovanje in enakomerno distribuiranje virov začne čim prej.

Literatura

1. ACIP 2005. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). July 13, 2005 / 54 (Early Release); 1-40. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr54e713a1.htm
2. Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford Univ. Press, Oxford, 1992.

3. Axbbott A. Avian flu special: What's in the medicine cabinet? *Nature* 435;407-409. Available from http://www.nature.com/nature/journal/v435/n7041/full/435407a.html
4. Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N, Grotto I. Cost-benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1280-2. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/04-1156.htm
5. Barnett DJ, Balicer RD, Lucey DR, et al. A systematic analytic approach to pandemic influenza preparedness planning. PLoS Med 2005; 2: 1-7. Full text at http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/jour nal.pmed.0020359
6. Brett AS, Zuger A. The run on tamiflu - should physicians prescribe on demand? N Engl J Med 2005; 353: 2636-37. Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2636
7. Brown H. Nations set out a global plan for influenza action. Lancet 2005; 366: 1684-5.
8. BWHO 2004. World is ill-prepared for "inevitable" flu pandemic. Bull World Health Organ 2004; 82:317-318.
9. CDC 2003. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory hygiene/cough etiquette in healthcare settings 2003 Dec 17 [cited 2005 Nov 18]. Available at: http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm
10. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-9. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm
11. Chung PH. Preparing for the worst-case scenario. Science 2005; 310:1117-8. CP/BSB 2003.

    Clinical Pharmacology/Biopharmaceutics Summary Background 2003. http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2004/21246slr010,21087slr016_Tamiflu_Pharm_Biopharm__BPCA.pdf

12. de Jong MD, Thanh TT, Khank TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med 2005; 353: 2667-72. Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667
13. Enserink M. Meeting seeks global consensus, highlights global disparities. Science 2005; 310: 1103.
14. Fal Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ. Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 200-2. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10100548
15. FAO 2005. FAO Avian influenza disease emergency. Update on the avian influenza situation (as of 12/11/2005) - Issue no. 36. Available at: http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/documents/ai/AVIbull036.pdf
16. FAO, OIE, WHO 2005. A Food and Agriculture Organisation (FAO), World Organisation for Animal Health (OIE) in collaboration with World Health Organisation (WHO) Global Strategy for the Progressive Control of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI). November 2005. Available at: http://www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI_globalstrategy.pdf
17. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 2005; 437: 209-14. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16079797 Ferguson NM, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Anderson RM. Public health risk from the avian H5N1 influenza epidemic. Science 2004; 304: 968-69.
18. Flahault A, Dias-Ferrao V, Chaberty P, Esteves K, Valleron AJ, Lavanchy D. Flu Net as a tool for global monitoring of influenza on the Web. JAMA 1998; 280: 1330-2. Full text at http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/15/1330
19. Fleming D. Influenza pandemics and avian flu. BMJ 2005;331:1066-9.

20. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. PNAS 2004; 101: 6146-51. Full text at http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/101/16/6146
21. Groeneveld K, van der Noordaa J. Use of antiviral agents and other measures in an influenza pandemic. The Neth J Med 2005; 63: 339-43. Full text at http://www.zuidencomm.nl/njm/getpdf.php?id=437
22. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. J Infect Dis 2001; 183: 523-31. Full text at http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v183n4/000943/000943.html
23. Hayden F, Croisier A. Transmission of Avian Influenza Viruses to and between Humans. The J Infec Dis 2005; 192: 1311-4.
24. Hayden FG. Antivirals for pandemic influenza. J Infect Dis 1997; 176: Suppl 1: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9240696
25. Hien TT, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004; 350: 1179-88. Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/350/12/1179
26. Ho MS, Su IJ. Preparing to prevent severe acute respiratory syndrome and other respiratory infections. Lancet Infect Dis 2004; 4: 684-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15522680
27. Hoffmann C, Kamps BS. Drugs. In: Influenza Report 2006; Wuppertal 2006. Available from

    http://InfluenzaReport.com/ir/drugs.htm Hoffmann C, Korsman S, Kamps BS. Treatment and Prophylaxis. In: Influenza Report 2006; Wuppertal 2006. Available from http://InfluenzaReport.com/ir/tp.htm

28. IHR 2005. International Health Regulations 2005. Available at: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf
29. Imuta F, Toyoda M, Toyoda T. New application method of zanamivir with a straw. Pediatr Int 2003; 45: 366-7.
30. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-20 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med 2002; 76: 105-15. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11875246
31. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet 2004; 364: 759-65. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15337401
32. Korsman S. Vaccines. In: Influenza Report 2006; Wuppertal 2006. Available from http://InfluenzaReport.com/ir/vaccines.htm
33. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, et al. Influenza: emergence and control. J Virol 2004; 78: 8951-9. Full text at http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/17/8951?view=long&pmid=15308692
34. Longini IM Jr, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. Am J Epidemiol 2004; 159: 623-33. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15033640
35. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. Science. 2005 Aug 12;309(5737):1083-7.
36. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2264-72. Full text at http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264?view=long&pmid=12821478
37. Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. N Engl J Med 2005; 353: 2633-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16371626 - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633

38. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42. Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839
39. PPHSN 2004. Pacific Public Health Surveillance Network Guidelines for Influenza Preparedness & Control and Influenza Pandemic Preparedness (Part II). Prepared in Consultation with the PPHSN Influenza Specialist Group (ISG). Available at: http://www.spc.org.nc/phs/pphsn/Publications/Guidelines/Influenza/PPHSN_Influenza_pa ndemic-guidelines-partII-final_draft-oct04.pdf
40. Stilianakis NI, Perelson NS, Hayden FG. Drug resistance and influenza pandemics. Lancet 2002; 359: 1862-3.
41. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature 2005; 437: 889-93. Full text at http://www.nature.com/nature/journal/v437/n7060/pdf/nature04230.pdf
42. Thanhnien 2005. http://www.thanhniennews.com/healthy/?catid=8&newsid=10854
43. USDHHS 2005. United States Department of Health and Human Services 2005. Draft pandemic influenza preparedness and response plan. Annex 9: Communication and education. Available at: http://www.hhs.gov/nvpo/pandemicplan/annex9.communication.pdf
44. van Dalen PJ, Wijdenes C. Preparing for the next influenza pandemic. Neth J Med 2005; 63: 337-8. Full text at: http://www.zuidencomm.nl/njm/getpdf.php?id=436
45. Vardi A, Levin I, Berkenstadt H, et al. Simulation-based training of medical teams to manage chemical warfare casualties. Isr Med Assoc J 2002; 4: 540-4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12120468
46. WCWHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organisation (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-85. Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1374
47. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. Emerg Infect Dis 2006; 12: 3-8. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm
48. Webster RG. Wet markets--a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):234-6.
49. WHO 2004: Informal consultation on influenza pandemic preparedness in countries with limited resources. Kuala Lumpur, Malaysia 23-25 June 2004. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_1/en/in dex.html
50. WHO 2005a: Geographical spread of H5N1 avian influenza in birds - update 28. Situation assessment and implications for human health. 18 August 2005. http://www.who.int/entity/csr/don/2005_08_18/en/index.html
51. WHO 2005b: Geographical Spread of H5N1 in Birds-update 34: 20 October 2005. http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en/index.html
52. WHO 2005c: Situation Updates: Accessed on January 25, 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_25/en/ind ex.html
53. WHO 2005d: WHO global influenza preparedness plan: The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Available at: http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/index.html
54. WHO 2005e: Checklist for influenza pandemic preparedness planning 2005. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluCheck6web.pdf
55. WHO 2005f: Avian influenza: assessing the pandemic threat. http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html.
56. WHO 2005G: WHO Statement. Available at:

http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2005/s08/en/index.html

57. WHO 2006. World Health Organisation Writing Group. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 81-7. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1370.htm
58. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4075-84. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16189083