Cepiva

Stephen Korsman

Prevod: Marko Kovačević

Uvod

Cepiva so nepatogene snovi, ki povzročajo, da imunski sistem pri srečanju s specifičnim povzročiteljem ki mu ga je cepivo predstavilo, odgovori na način, da ga je zmožen prepoznati in aktivirati imunski odgovor, čeprav se organizem prej ni nikoli srečal s tem patogenom.

Virusi gripe so s človeštvom najmanj zadnjih 300 let. Povzročajo epidemije vsakih nekaj let, ter pandemije na vsakih nekaj desetletij. Vsako leto po svetu povzročijo 250.000 - 500.000 umrlih in okrog 3-5 milijonov zbolelih za resno obliko bolezni ter okužbo pri 5-15% celotne svetovne populacije (WHO 2003). Danes smo zmožni na leto proizvesti 300 milijonov doz trivalenčnega cepiva – kar zadostuje za tekoče epidemije v zahodnem svetu, toda je nezadostno za kosanje s pandemijo (Fedson 2005).

Cepivo proti gripi je učinkovito pri preprečevanju bolezni ali umiranja, posebej v skupinah z velikim tveganjem in v skladu z rutinskim cepljenjem v SZO pravijo: "Cepivo proti gripi je najbolj učinkovit preventivni ukrep, ki ga imamo" (WHO 2005e). Glede sedanje zaskrbljenosti grozeče pandemije pravijo "Cepljenje proti gripi in uporaba protivirusnih zdravil sta dva najbolj pomembna ukrepa, ki jih lahko izvajamo zaradi zmanjšanja zbolevanja in umiranja tekom pandemije." (WHO 2005d)

Razvoj cepiva

Zgodovina

Cepljenje se je prakticiralo že na starodavnem Kitajskem. Tedaj so gnoj iz izpuščaja zbolelih za črnimi kozami inokulirali osebam s ciljem, da pri njih preprečijo okužbo s črnimi kozami po naravni poti. Ta zamisel je vpeljana v Evropo začetkom 18. stoletja. Edward Jenner je l. 1776 naredil prvi preizkus na človeku. Uporabil je kravje koze za vakciniranje (vacca je v latinšini naziv za kravo) proti črnim kozam. Leta 1931 je bilo ugotovljeno, da se virus gripe razmnožuje na embrioniranih kurjih jajcih. V 40 tih letih so v ameriški vojski razvili prvo za uporabo dovoljeno inaktivirano cepivo proti gripi. Uporabljali so ga tekom II svetovne vojne (Baker 2002, Hilleman 2000). Od tedaj se je zelo napredovalo v vakcinologiji in v imunologiji, cepiva so postala bolj varna in se jih masovno proizvaja. Danes, zahvaljujoč napredku v molekularni tehnologiji, smo se zelo približali izdelavi cepiva proti gripi s pomočjo genetskih prikrojevanj na genih virusa gripe (Couch 1997, Hilleman 2002).

Letna proizvodnja cepiva

Vsa cepiva, ki so danes v splošni uporabi so dobljena iz virusov, ki so vzgajani na kurjih jajcih in vsebujejo po 15µg antigena vsakega od treh sevov izbranih za konkretno sezonsko cepivo – dva seva gripe A (H1N1 in H3N2) in eden sev gripe B. Od izbire sevov, ki bodo uporabljeni v cepivu, do finalnega cepiva poteče od 6 do 8 mesecev.

Izbira letnega-sezonskega cepilnega seva virusa

Tekom leta v 110 nacionalnih centrih za nadzor gripe in v 4 SZO kolaborativnih centrih, ki so v 82 državah po svetu, spremljajo trende sevov virusa gripe, ki krožijo (so v cirkulaciji) med

prebivalstvom. Poleg tega zbirajo genetske podatke in ugotavljajo mutacije. SZO identificira seve, ki bodo tekom naslednje zimske sezone gripe največ krožili. Te informacije posreduje proizvajalcem cepiva, ki začnejo priprave za proizvodnjo cepiva.

O tem se vsako leto odloča v februarju (za naslednjo zimsko sezono gripe na severni polobli) ter v septembru (za naslednjo zimsko sezono gripe na južni polobli). Podrobnosti o načrtovanem sestanku v februarju 2006 je možno videti na spletu SZO (WHO 2005k).

Za zimsko sezono na severni polobli od konca l. 2004 do začetka leta 2005 so bila naslednja priporočila (WHO 2005h-i):

- A/New Caledonia/20/99(H1N1)-podoben virus
- A/Fujian/411/2002(H3N2)-podoben virus
- B/Shanghai/361/2002-podoben virus

Za zimsko sezono na južni polobli sredi l. 2005, pa:

- A/New Caledonia/20/99(H1N1)- podoben virus
- A/Wellington/1/2004(H3N2)- podoben virus
- B/Shanghai/361/2002- podoben virus

Za zimsko sezono 2005-2006:

- A/New Caledonia/20/99(H1N1)- podoben virus
- A/California/7/2004(H3N2)- podoben virus
- B/Shanghai/361/2002- podoben virus

Za zimsko sezono sredi l. 2005 na južni polobli:

- A/New Caledonia/20/99(H1N1)- podoben virus
- A/California/7/2004(H3N2)- podoben virus
- B/Malaysia/2506/2004- podoben virus

Npr. A/New Caledonia/20/99(H1N1) pomeni, da je to virus gripe A, tip H1N1, ki je 20. po vrsti, izoliran v Novi Kaledoniji leta 1999. Lahko ugotovimo, da H1N1 virus gripe tipa A, ki je v cepivu, še vedno predstavlja sev, ki je v kroženju, virus H3N2 pa se je spremenil. Jasno, da A/Fujian/411/2002 ni bil dobra napoved v l. 2004. Jasno je, da je bila stopnja neuspešnosti napovedi v zimski sezoni 2004/2005 neobičajno visoka.

Postopki pri izdelavi cepiva

Takoj po objavi SZO o ugotovljenih sevih virusov, ki krožijo za prihajajočo sezono se proizvajalci lotijo izdelave novega cepilnega seva. Če je izbrani sev, ki bi naj bil v cepivu enak kot je bil sev, ki je bil uporabljen v prejšnjem cepivu je postopek hitrejši.
Najprej CDC ali drugi referenčni laboratorij vzame seve, ki bodo uporabljeni in jih vzgaja skupaj s sevom imenovanim PR8 (H1N1 A/PR/8/34), ki je atenuiran tako, da je nepatogen in se ne more razmnoževati v človeku (Beare 1975, Neumann 2005). S tem se omogoča reasortiranje s katerim se dobi virus, ki vsebuje 6 PR8 genov skupaj s hemaglutaninom (HA) in nevraminidazo (NA) iz sezonskega seva. Ta novi virus nato inkubirajo na embrioniranih kokošjih jajcih tekom 2-3 dni. Nato se zbere alantoično tekočino, centrifugira se virusne delce v raztopini z veliko gostoto, da se jih koncentrira in se jih prečisti na določeno gostoto. Nato se izvede inaktiviranje virusa s pomočjo formaldehida ali z ß-propiolaktonom, se jih razbije s pomočjo detergenta ter se dobljene HA in NA prečisti. Na koncu se standardizira koncentracijo cepiva za določeno vrednost hemaglutinacije (Hilleman 2002, Potter 2004, Treanor 2004).
Nekje junija/julija se izvaja testiranje sevov, da se ugotovi ali izpolnjujejo zadane pogoje koristnosti, prečiščenosti in moči. Potem vse tri seve – dva seva gripe A in eden sev gripe B, ki

so bili ločeno proizvedeni, sestavijo v eno cepivo, preverja se sestavino in se jih pakira v brizgalke za distribucijo.

Zmožnosti proizvodnje

Danes ima človeštvo kapacitete za letno proizvodnjo okrog 300 milijonov trivalenčnega cepiva proti gripi. Večino se ga proizvede v 9 državah - Avstralija, Kanada, Francija, Nemčija, Italija, Japonska, Nizozemska, Velika Britanija in ZDA. Leta 2003 je bilo izven teh držav in izven Zahodne Evrope uporabljenih le 79 milijonov doz. Dodatnih 13.8 milijonov doz cepiva je bilo proizvedenih in uporabljenih na Madžarskem, v Romuniji in v Rusiji (Fedson 2005). Proizvodnja cepiva iz živega atenuiranega virusa znaša približno 4-5 milijonov doz na leto.

Vrste cepiv proti gripi

Različne vrste cepiv proti gripi, ki so danes v uporabi je možno razdeliti na mrtva cepiva-cepiva iz mrtvega virusa in živa cepiva-iz živega virusa. Ostala cepiva iz teh dveh vrst so še v razvoju, kot tudi nekatera, ki ne sovpadajo v te dve kategorije, ker so v določeni stopnji genetsko obdelana.

Mrtva cepiva

Mrtva cepiva je možno razdeliti na cepiva iz celotnega virusa, cepiva iz podenot oziroma split cepiva.
Cepiva iz celotnega virusa so prva razvita cepiva proti gripi. Za ta cepiva je virus vzgajan na alantoični vrečki embrioniranih kokošjih jajc. Nato je virus prečiščen in koncentriran s pomočjo rdečih krvnih celic in na koncu inaktiviran s pomočjo formaldehida ali ß-propiolaktona. Sčasoma so takšno metodo prečiščevanja in koncentriranja zamenjali s centrifugiranjem v gradientu gostote, ko virusi določene gostote precipitirajo na določenem nivoju v raztopini, ki se ji povečuje gostota. Pozneje so procesu prečiščevanja/koncentriranja dodali še prečiščevanje s filtracijo (Hilleman 2002, Potter 2004).
Cepiva iz celotnega virusa so varna in se jih dobro prenaša, učinkovitost znaša 60-90% pri otrocih in pri odraslih osebah.
Split cepiva izdelujejo na enak način kot cepiva iz celotnega virusa s tem, da so virusni delci raztrgani s pomočjo detergenta ali v preteklosti s pomočjo etra.
Cepiva iz podenot, subunit cepiva, vsebujejo prečiščene HA in NA proteine, ostale sestavine virusa pa so odstranjene. Split in subunit cepiva povzročajo manj lokalnih reakcij kot jih povzročajo cepiva iz celotnega virusa in ena doza povzroča ustvarjanje ustreznega nivoja protiteles v populaciji izpostavljeni podobnim virusom (Couch 1997, Hilleman 2002, Potter 2004). Vendar je to nezadostno, če se pojavi novi pandemični sev virusa gripe, kajti obstaja mnenje, da sta potrebni 2 dozi cepiva.
Cepiva iz inaktiviranega virusa gripe se na splošno aplicira intramuskularno, čeprav so bili raziskovani intranazalni (sluznični) (Langley 2005) in intradermalni načini apliciranja (Belshe 2004, Cooper 2004, Kenney 2004).

Živa cepiva

Cepivo proti gripi iz hladno adaptiranega živega atenuiranega virusa gripe (CAIV) za apliciranje po intranazalni poti je na razpolago v ZDA že od julija 2003. V prejšnji Sovjetski zvezi so več let uporabljali takšno cepivo. Cepivo se sestoji iz master atenuirnega virusa v katerega so vrinjeni HA in NA geni.Kot master virusi so A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) in B/Ann Arbor/1/66 (Hoffman 2005, Palese 1997, Potter 2004). Cepilni master virus je prilagojen na hladno- z drugimi besedami je adaptiran, da se idealno razmnožuje na 25^{o}C, kar pomeni, da se atenuira na telesni temperaturi človeka. Proces adaptiranja je pokazal , da je povzročil stabilne mutacije v 3 polimeraznih genih virusa in sicer na PA, PB1 in PB2 (Hilleman 2002, Potter 2004).
Prednosti apliciranja cepiva iz živega virusa preko nosne sluznice, je nastajanje lokalne nevtralizacijske imunosti, razvoj celično posredovanega imunskega odgovora in navzkrižne reaktivnosti ter dalj časa trajajoči imunski odgovor (Couch 1997).
Pri cepivu CAIV vzbuja skrb njegova uporaba pri osebah z oslabelo imunostjo (varnost?) in možna interferenca med sevi virusa v cepivu, kar bi moglo zmanjšati učinkovitost cepiva. Poškodbe zunanjosti sluznice, ki so veliko manjše kot jih povzroči divji virus gripe, lahko povzročijo občutljivost na sekundarne okužbe. Vprašanja varnosti naj bi ne predstavljala

problemov pri osebah z normalno imunostjo. Največjo skrb v prihodnosti predstavlja možnost genetske reverzije, kadar se mutacije, ki so povzročile atenuacijo spremenijo nazaj v svoje stanje, kot je bilo pri divjem sevu – in reasortiranje z divjimi tipi virusov gripe, kar lahko povzroči nastanek novega seva. Vendar dosedanje raziskave testiranja do sedaj niso odkrile takšnih problemov (Youngner 1994).

Cepiva in tehnologija v razvoju

Pričakuje se, da bodo **kulture celic-tkivne kulture**, kot so Madin-Darby pasje ledvice (MDCK) ali Vero celice (celice ledvice afriške zelene opice), ki so dovoljene za uporabo pri izdelavi cepiva, končno zamenjale kokošja jajca. To bi omogočilo večje možnosti za proizvodnjo in manj intenzivno delo pri postopku kultivacije virusa za cepivo. Vendar je za ustanovitev in za izgraditev takšnih poslopij potreben čas in denar. Večina proizvajalcev je šele na začetku tega procesa.

Reverzna genetika omogoča specifično prikrojevanje genoma gripe, zamenjavo segmentov genoma z želenimi genomi (Palase 1997, Palese 2002b). Na osnovi te metode so že razvili več postopkov, ki temeljijo na plazmidih (Neumann 2005), za izgraditev novih virusov za cepiva, toda niso še za komercialno rabo. Številni plazmidi, majhni delci DNA, ki vsebujejo gene in promotorske regije genov virusa gripe, so preneseni v celice. Ti so zmožni v celici izdelovati segmente virusnih genomov in proteinov za oblikovanje novega virusnega delca. Če bi to metodo masovno uporabili bi to poenostavilo in pospešilo razvoj novih cepiv. To bi nadomestilo zamudno delo pri izdelavi živega atenuiranega cepiva. Omogoča reasortiranje v jajcih in nato iskanje ustrezne reasortirane variante (6 genov in cepilnega master seva ter HA in NA iz seva, ki je izbran za novo cepivo). Proizvajalci cepiva bi lahko enostavno vstavili HA in NA gene v plazmid.

DNA cepiva so že bila testirana za različne virusne in bakterijske patogene. Princip delovanja cepiva je vcepitev DNA v virus, ki je vzeta iz imunoloških celic, ki predstavljajo antigen. S tem je omogočeno celicam, da v svojem citosolu izdelujejo virusne proteine. Tako ustvarjene proteine odkrije imunski sistem, kar sproži imunski odgovor s strani humoralne in s strani celularne veje imunskega sistema (Hilleman 2002).

Cepiva proti stalnim proteinom so tudi bila obravnavana in med kandidati so M2 in NP proteini. Pričakuje se, da z ustvarjanjem imunitete proti stalnim proteinom, to je proteinom, ki ne prestajajo antigenskih sprememb kot to prestajajo HA in NA, je možno narediti cepivo, ki ga ni potrebno vsako leto "na novo odkriti". To je tudi v opomniku za cepivo za pandemijo SZO (Couch 2005). Takšna cepiva so se pokazala za učinkovita pri laboratorijskih živalih. Vendar ni podatkov za začetek raziskovanj na ljudeh. Obravnavana so tudi "generična" cepiva, ki temeljijo na HA, ki merijo na dele tega proteina, ki se ne spreminjajo (Palese 2002b).

Adjuvanti so bili uporabljeni v številnih cepivih proti drugim patogenom. Raziskovali so jih tudi za vlogo v cepivih proti gripi. Namen adjuvanta je povečanje imunskega odgovora na cepivo tako, da je omogočena uporaba manjše doze antigena ali pa, da se poveča učinkovitost ali oboje. Za cepivo proti gripi je aluminij edini adjuvant, ki je registriran v ZDA, v Evropi se od l. 1997 uporablja MF59, olje/vodna emulzija (Wadman 2005). Kot adjuvant za cepivo so uporabili proteine zunanje ovojnice bakterije *Neisseria meningitidis,* kar se je v zgodnjih kliničnih raziskavah pokazalo kot uspešno (Langley 2005).

Atenuairanje z delecijo gena NS1 ali zmanjšanje aktivnosti NS1 je bilo predmet raziskav. NS1 izdeluje protein, ki inhibira delovanje interferona alfa (IFNa). Če osebo okuži divji virus gripe NS1 protein nasprotuje IFNa, ki ima protivirusni učinek. Okužbo z virusom, ki nima NS1, imunski sistem hitro obvlada. Pričakuje se, da bi bil temu izid imunski odgovor, toda brez simptomov (Palese 2002b).
Replikacija okvarjenega virusa gripe je možna z uničenjem genov M2 ali NS2 (Hilleman 2002, Palese 2002b). Zgodi se samo eden krog razmnoževanja, ki se konča pred formiranjem kužnih virusnih delcev. Izdelovanje proteinov bi povzročilo imunski odgovor, ni pa nevarnosti za širjenje okužbe na druge celice ali na ljudi.

Učinkovitost in uspešnost

Učinkovitost cepiva merimo z določanjem titrov protiteles. To je merjenje imunskega odgovora na dano cepivo z določanjem seroloških markerjev-protiteles, ki inhibirajo hemaglutinacijo. Pri cepljenih osebah, ki so prej bile izpostavljene virusu istega podtipa, je odgovor s protitelesi podoben odgovoru, ki nastane pri drugih vrstah cepiv. Toda pri osebah, ki prej niso bile izpostavljene (bodisi s cepljenjem ali z okužbo po naravni poti) je odgovor po cepljenju s split ali subunit cepivom nekoliko šibkejši in jim je treba dati dve dozi cepiva.
Pri zdravih cepljenih odraslih osebah znaša učinkovitost cepljenja po eni dozi cepiva od 80-100%. Ta nivo učinkovitosti se pri necepljenih odraslih osebah doseže po dveh dozah cepiva. Pri drugih delih prebivalstva je učinkovitost nižja:

Tabela 1: Učinkovitost cepljenja proti gripi *

Populacija	Učinkovitost
Zdrave odrasle osebe in večina otrok	80-100%
Ledvična odpoved (kronična)	66 %
Transplantacija ledvic	18-93%
Hemodializa	25-100%
Transplantacija kostnega mozga	24-71%
Rak	18-60%
HIV okužba	15-80%

*prilagojeno iz Pirofzki 1998, Potter 2004, Musana 2004

Uspešnost, ki je definirana s preprečevanjem bolezni, je na splošno nekaj manjša. Pri zdravih odraslih osebah mlajših od 65 in pri otrocih znaša 70-90%. Pri osebah nad 65 let starosti je stopnja uspešnosti nižja in znaša od 30-40%. Toda pri osebah nad 65 leti starosti je cepivo od 20-80% uspešno v preprečevanju umiranja za gripo, pri vsakoletni revakcinaciji se tveganje umiranja zmanjšuje z več kot samo z enkratnim cepljenjem (Govaert 1994, Gross 1995, Nichol 1994, Partriarca 1985, Voordouw 2004). Pri pacientih, ki so imeli srčni infarkt (MI), so raziskave avtorjev Gurfinkel in sod. (2004) pokazale zmanjšanje enoletnega tveganja za umiranje (6% pri skupini cepljenih in 13% v kontrolni skupini) in povezanosti tveganj za umiranje, za ponovljeni MI, ali pa za rehospitalizacijo (22% nasproti 37%)- verjetno zaradi nespecifičnega učinka imunske prožnosti. Načrtovane so nadaljne raziskave, ki bodo evalvirale vpliv cepljenja proti gripi na akutne koronarne sindrome.
Cepljenje oseb proti gripi, ki nudijo nego, zmanjšuje tudi izpostavljenost gripi občutljive populacije.
Pri zdravih populacijah so bile izvajane raziskave uspešnosti cepljenja proti gripi v smislu zdravstvene koristi in stroškov (Bridges 2000, Langley 2004, Monto 2000, Wilde 1999). Le-te kažejo, da čeprav obstaja individualna zdravstvena korist, kajti zmanjšuje odsotnost z dela, stroškov za cepljenje zdravih delovnih odraslih ne moremo primerjati s stroški, ki nastanejo zaradi izpada produktivnost in zaradi odsotnosti z dela zaradi gripe. Cepljenje zdravstvenih delavcev je potrebno, ne samo zaradi osebne koristnosti za zdravje in zaradi zmanjšanja absentizma, ampak tudi zaradi tega, ker kaže, da zaposleni v zdravstvu prihajajo na delo kljub temu, da bolehajo za akutno febrilno boleznijo. Raziskave so pokazale, da cepljenje zdravstvenih delavcev zmanjšuje število okužb za gripo v zdravstvenih ustanovah (Pachuki 1989, Potter 1997).

Stranski učinki

Kot najbolj nevarni stranski učinek cepiva proti gripi sta Guillain-Barré sindrom in alergijski pojavi preobčutljivosti na jajca. Guillain-Barré sindrom je redek pojav: letna stopnja prijavljenih primerov se je zmanjšala z visoke 0.17 na 100.000 cepljenih v l. 1993-1994 na 0.04 v l. 2002-2003 (Haber 2005).
Najpogostejši stranski učinki so bolečina, rdečina in oteklina na mestu vboda (10-64%), ki traja od 1-2 dni ter sistemski stranski učinki kot so glavobol, vročina, slabo počutje in bolečine v mišicah pri približno 5% cepljenih (Belshe 2005, Musana 2004, Potter 2004). Stranski učinki so

v veliki meri povzročeni z lokalnim imunskim odgovorom, ob katerem sistemske učinke povzroča izločanje interferona. Lokalni stranski učinki so veliko pogostejši pri cepljenju s cepivom iz celotnega virusa, kot so pri cepljenju s cepivi subunit ali split. Veliko pogostejši so tudi pri intradermalni kot pri intramuskularni aplikaciji cepiva.
Inaktivirana cepiva proti gripi ne vsebujejo živega virusa in ne morejo povzročiti okužbe za gripo, kar pogosto pojavu respiratornega obolenja netočno pripisujejo cepljenju proti gripi. Cepivo iz živega atenuiranega virusa pa vsebuje živi virus. Stranski učinki po cepljenju so redki in jih najpogosteje spremlja nahod, zamašen nos, bolečine v žrelu in glavobol, včasih bolečine v trebuhu, bruhanje in bolečine v mišicah (Musana 2004). Priporočeno je, da se s tem cepivom ne cepi otrok mlajših od 5 let, čeprav je raziskava avtorjev Piedra in sod. (Piedra 2005) pokazala, da je cepivo varno pri otrocih starejših od 18 mesecev. Polemiziralo se je o možnosti, da cepivo sproži astmo pri otrocih v starosti od 18-34 mesecev (Bergen 2004, Black 2004, Glezen 2004). Mora se upoštevati, da se teh cepiv ne uporablja pri imunokompromitiranih osebah.

Priporočila za uporabo

Indikacije

Ciljne skupine
Prvenstvene skupine, ki so ciljne za cepljenje proti gripi,si je možno zapomniti s pomočjo mnemonika - OZK-S (Musana 2004).
O – **o**ddelki kot so negovalne ustanove za kronične bolnike ali ustanove za starejše osebe.
Z – verjetnost prenosa na osebe, ki so v visokem tveganju –**z**dravstveni delavci lahko gripo prenašajo na paciente, kot tudi drugi zaposleni v ustanovah za prebivalce, ki so v visokem tveganju, ter osebe, ki živijo s posamezniki, ki so v visokem tveganju.
K – že obstoječa medicinska stanja-bolezni kot so sladkorna bolezen, **k**ronične bolezni srca in pljuč, nosečnost, rak, imunodeficienca, bolezni ledvic, prejemniki transplantiranih organov in drugi.
S – **s**tarost >65 let ali starost od 6-23 mesecev
Tveganje za gripo linearno narašča od 50. leta starosti. Zaradi tega nekateri promovirajo cepljenje oseb starosti med 50 in 60 let. V raziskavi upoštevanja s strani zdravstvene profesije, za cepljenje takih oseb v Angliji, sta bili obe strani enako porazdeljeni (Joseph 2005). Cepljenje oseb nad 50 let starosti priporočajo v ZDA. V Kanadi se pa cepljenje proti gripi predlaga vsem starejšim od 6 mesecev.
V eri grožnje potencialne pandemije gripe se pojavljajo tudi druge ciljne skupine za cepljenje – delavci v perutninarstvu na daljnem Vzhodu so bili cepljeni, da bi se preprečilo okužbo s sevi humane gripe. Cepivo ne ščiti pred ptičjo gripo, toda pomaga pri preprečevanju dvojne okužbe, če se okužijo z virusom ptičje gripe. S tem se zmanjša možnost reasortiranja dveh sevov virusa pri enem humanem gostitelju. Zaradi istega razloga se potnikom, ki potujejo v predele s ptičjo gripo, svetuje cepljenje proti humani gripi (Beigel 2005).

Navodila
Svetovna zdravstvena organizacija ima priporočila o tem, kdo se bi moral cepiti proti gripi (WHO 2005b-c, WHO 2005f):

- Prebivalci inštitucij za starejše in nezmožne občane.
- Starejše osebe izven inštitucij, osebe s kroničnim obolenjem srca ali pljuč, boleznimi presnove ali ledvic ali z imunodeficienco.
- Vsi starejši od 6 mesecev, ki imajo katerokoli od zgoraj omenjenih bolezni.
- Starejše osebe nad nacionalno definirano mejo starosti ne glede na to ali imajo druge dejavnike tveganja.
- Ostale skupine določene na osnovi nacionalnih podatkov in zmožnosti kot so osebe v stiku z osebami, ki so v tveganju, nosečnice, zdravstveni delavci in ostali, ki so na ključnih mestih v družbi, kot tudi otroci v starosti od 6-23 mesecev.

Navodila CDC so podobna z nekaj dodatkov (Harper 2004, CDC 2005) -

- Prebivalci ustanov za starejše in ustanov za dolgotrajno nego
- Osebe od 2-64 let starosti, ki imajo osnovno kronično bolezen
- Vsi otroci v starosti od 6-23 mesecev
- Odrasle osebe starosti >65 let – visoko tveganje
- Odrasle osebe starosti >50 let - priporočeno
- Vse ženske, ki bodo noseče v sezoni gripe
- Otroci od 6 mesecev do 18 let, ki so na kronični terapiji z aspirinom
- Zdravstveni delavci, ki so zaposleni v neposredni oskrbi in negi pacientov
- Patronažni negovalci in hišni kontakti z otroci starosti od 0-23 mesecev

V Južni Afriki imajo navodila, ki populacijo delijo na 4 skupine, ki morajo biti cepljene (povzeto iz Schoub 2005) -

- Kategorija 1 – Osebe s tveganjem (to je tveganje za komplikacije gripe)
    - vse osebe starosti nad 65 let
    - osebe s kroničnim obolenjem pljuč ali srca
    - imunosuprimirane osebe
    - nosečnost – ženske, ki bodo v II ali v III trimesečju nosečnosti tekom zimske sezone. Cepljenje je kontraindicirano v I trimesečju.
    - otroci s kroničnim pljučnim ali obolenjem srca kot tudi imunskosuprimirani otroci. Otroci na terapiji z aspirinom morajo biti cepljeni zaradi tveganja za Reye's sindromom.
- Kategorija 2 – Kontakti oseb, ki so v visokem tveganju – zdravstveni delavci, negovalci starejših oseb in pacientov z visokim tveganjem, osebe, ki živijo skupaj z osebami z visokim tveganjem.
- Kategorija 3 – Cepljenje zaradi delovnega mesta.
- Kategorija 4 – Osebna zaščita.

Avstralska navodila (Hall 2002) -

- Vsak nad 65 let starosti
- Aborigini in narod z otoka Torres Strait Islander nad 50 let starosti
- Osebe nad 6 mesecev starosti, ki imajo kronično obolenje, ki je v preteklem letu zahtevalo redno zdravstveno spremljanje ali hospitalizacijo
- Osebe nad 6 mesecev starosti s kroničnim obolenjem pljuč ali obtočil (razen astme)
- Prebivalci domov za starejše občane in inštitucij za dolgotrajno zdravstveno nego
- Otroci in najstniki od 6 mesecev do 18 let starosti, ki so na dolgotrajni terapiji z aspirinom (kajti aspirin jih spravlja v tveganje za nastanek Reye's sindroma, če dobijo vročino)
- Zdravstveni in drugi delavci, ki skrbijo za pripadnike zgoraj omenjenih rizičnih skupin.
- Ostale skupine za katere je potrebno vzeti v poštev cepljenje proti gripi so nosečnice, potniki in osebe okužene s HIV.

Večina držav ima podobna navodila. Kanada kljub temu, da ima podobna navodila za prioritetne skupine, aktivno spodbuja cepljenje tudi vseh drugih, ki so starejši od 6 mesecev (Orr 2004). Če se pojavi pandemija je verjetno, da se bodo priporočila razširila na vse. Toda tedaj bo največjo prioriteto imelo zdravstveno osebje kot tudi policija in vojska.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za cepljenje proti gripi so:

- alergija na kokošja jajca – cepiva so narejena na kokošjih jajcih in čeprav le redko, se lahko pojavijo težke alergijske reakcije kot je anafilaksija.
- akutno febrilno obolenje – cepljenje je treba prestaviti. Blaga obolenja kot je blaga okužba zgornjih dihal ali alergijski rinitis niso kontraindikacije za cepljenje.

- prvo trimesečje nosečnosti je bila v preteklosti kontraindikacija. Vendar je ACIP l. 2004 svoja priporočila spremenil in veljavna navodila pravijo, da se lahko nosečnice cepi v kateremkoli trimesečju nošečnosti (Bettes 2005, Harper 2004).
- prejšnji Guillain-Barré sindrom je v preteklosti obravnavan kot kontraindikacija. Sedaj ni več, če se cepi z inaktiviranim cepivom. (Fleming 2005).

Kontraindikacije za cepljenje z živim atenuiranim cepivom (Medimmune 2005):

- starost <5 ali >65 let.
- imunokompromitirane osebe – uporaba živega atenuiranega cepiva je kontraindicirana, uporabi se namesto njega inaktivirano cepivo. Pozornost je potrebna pri cepljenju oseb, ki lahko pridejo v stik z imunokompromitiranimi pacienti, kajti to je povzročilo spore l. 2004, ko so bile količine cepiva omejene (Manion 2005). HIV-inficirane osebe v zgodnjih letih okužbe večinoma nimajo značilne imunske supresije in je sprejeto, da se lahko pri njih uporablja določena živa atenuirana cepiva, kot je cepivo proti ošpicam in noricam. Zelo malo je informacij o uporabi živega atenuiranega cepiva pri HIV-inficiranih osebah. Na osnovi znanega je to cepivo varno za odrasle osebe, ki so po CDC v klasi A1-2 in za otroke, ki so po CDC v klasi N1-2 ali A1-2, brezsimptomni ali z blagimi simptomi in imajo pri odraslih število celic CD4 večje kot 200/µl (King 2000, King 2001). Obe študiji zaključujeta, da nepazljivo cepljenje ali eksponiranost atenuiranemu virusu z zelo malo verjetnosti lahko rezultira z značilnimi nezaželenimi učinki. Vendar se omenja, da je bilo s študijo zajeto majhno število pacientov in dokler ne bo zadostnih podatkov, je treba biti izjemno pozoren.
- prejšnji sindrom Guillain-Barré.
- otroci mlajši od 18 let, ki jemljejo aspirinsko terapijo ne smejo biti cepljeni z živim cepivom zaradi tveganja za Reye's sindrom. Treba jih cepiti z inaktiviranim cepivom.
- poleg tega
    - še ni ugotovljena varnost cepiva pri astmatikih in pri pacientih z obstoječimi boleznimi, ki jih postavlja v tveganje za okužbo z divjim tipom virusa gripe.
    - ni še ugotovljena varnost cepiva glede teratogenosti in izločanja z mlekom pri nosečnicah, ki jih je treba cepiti z inaktiviranim cepivom.
    - parenteralna aplikacija cepiva je kontraindicirna – pravilen način apliciranja cepiva je preko nosne sluznice s pomočjo nosnega razpršilca.
    - izogibati se je treba cepljenja z drugimi cepivi – znotraj 4 tednov pred ali po živem cepivu ter znotraj 2 tednov pred ali po inaktiviranem cepivu.

Doziranje / uporaba

Inaktivirano cepivo

Otroci

- starost od 6-35 mesecev- 0.25 ml v anterolateralni del stegna (v deltoidni predel le, če obstaja zadosti mišične mase)
- starost 3-8 let - 0.5 ml v anterolateralni del stegna (v deltoidni predel kot zgoraj)

Odrasli

- od 9 let in starejši - 0.5 ml v deltoidno mišico

Živo atenuirano cepivo

Otroci (od 5-8 let starosti)

- I cepljenje - 2 dozi, razmak 60 dni
- že prej cepljeni - 1 doza na sezono

Odrasli (od 9-49 let starosti)

- 1 doza na sezono

Proizvajalci in izdelki

Na spletu je možno najti spletno stran FDA, naslov: http://www.fda.gov/cber/flu/flu.htm
Tabela 2 vsebuje informacije o nekaterih dostopnih cepivih proti gripi skupaj s povezavami s FDA.

Tabela 2. Cepiva proti gripi in proizvajalci.

Proizvajalec	Zaščiteni naziv		FDA stran	Pakiranja
Sanofi Pasteur	Fluzone	Link	Link	
	Fluzone – brez konzervanta			Link
	Inaktivirano cepivo proti gripi (Split Virion) BP			Link
	Inaktivirano cepivo proti gripi (Split Virion) za uporabo pri otrocih			Link
	Inflexal V		Link	
	Vaxigrip		Link	
	Mutagrip		Link	
GlaxoSmithKline	Fluarix	Link	Link	
Chiron Vaccines	Fluvirin	Link	Link	
	Enzira		Link	
Wyeth	Agrippal		Link	
Solvay Healthcare	Influvac Sub-Unit			Link
	Invivac		Link	
MASTA	MASTAFLU		Link	
SmithKlineBeecham	X-Flu			
MedImmune Vaccines	FluMist*	Link	Link	

*FluMist je edino živo atenuirano cepivo proti gripi. Vsa ostala cepiva so inaktivirana cepiva.

Strategije za uporabo pri omenjenih količinah cepiva proti gripi

Metode varčevanja z antigenom

Raziskanih je več metod za zmanjšanje količine antigena v pripravkih cepiva. Najbolj pomembni sta uporaba adjuvantov in izkoriščanje deleža imunskega sistema za izzivanje imunskega odgovora – dendritičnih celic.
Adjuvante se uporablja v številnih sedanjih cepivih kot cepivo davica/tetanus/oslovski kašelj (DtaP) in *Haemophilus influenzae* (Hib). Primeri adjuvantov zajemajo aluminij (kombinacija aluminijevih sestavin), liposome, emulzije kot je MF59, kapsulni proteini *Neisseria meningitidis*, imunostimulacijksi kompleksi (ISCOMs) in interleukin-2. Delujejo tako, da spremenijo imunski odgovor na cepivo tako, da je možno dati manjšo dozo in obdržati zadostni zaščitni odgovor (Couch 1997, Langley 2005, Potter 2004).
Dendritične celice je možno izkoristiti tako, da se cepivo aplicira intradermalno, kajti sprožijo odgovor T-celic kot tudi od T-celic odvisno tvorbo protiteles (La Montagne 2004, Steinman 2002). Cepljenje po intradermalni poti se uporablja pri cepivih proti hepatitisu B in proti steklini. Nedavno je bilo raziskano s pomembnim uspehom tudi s cepivom proti gripi (in v študiji iz l. 1948 (Weller 2005)). Intradermalno so aplicirali 40%, 20% in 10% standardne intramuskularne doze, ki vsebuje 15µg antigena, kar je povzročilo odgovor, ki je podoben odgovoru, ki se ga dobi s polno dozo dano intramuskularno (Belshe 2004, Cooper 2004, Kenney 2004). Čeprav so dobljeni zaščitni titri protiteles, se nivoji ne obdržijo tako dolgo kot po cepljenju po intramuskularni poti. Osebe v starosti nad 60 let imajo slabši imunski odgovor po intradermalnem cepljenju in je verjetno, da je tej skupini boljše aplicirati cepivo intramuskularno (Belshe 2004). Za sedaj ni pojasnjen odnos doza-odgovor med intradermalno in intramuskularno aplikacijo cepiva (Kilbourne 2005). To bi naj pojasnile bodoče raziskave. Ena od ovir je, da so lokalne reakcije bolj močne, bolj boleče, z večjo oteklino in rdečino, vendar so še vedno blage.

Metode racionaliziranja in spori okrog tega

V primeru pomanjkanja cepiva, kot se je zgodilo v sezoni gripe leta 2004/05, kot tudi v primeru pandemije, bo potrebno dati prioriteto pri cepljenju nekaterim posameznikom, kot so zaposleni v zdravstvu, zaposlenim v perutninski industriji ter osebam, ki so neposredno izpostavljene okužbi. Voditelji so v preteklosti kot bodo tudi v prihodnosti določali skupine za nujno cepljenje s ciljem, da se zagotovi maksimalno delovanje bistvenih služb. Ta čas bodo morale druge skupine počakati, da bo na voljo več cepiva (MacReady 2005, Treanor 2004). V primeru pandemije je to lahko problem, toda nedavne izkušnje s pomanjkanjem v l. 2004/5 so pokazale, da je bil problem dokaj dobro obvladan (Lee 2004). V nekaj primerih so kampanje nakupile cepivo in zaradi tega so privatne prakse in javno zdravstvene službe ostale brez cepiva (MacReady 2005). V Veliki Britaniji so se sprožile debate o tem, koga je treba med prvimi cepiti s pandemičnim cepivom H5N1 – zdravstvene delavce ali delavce v perutninski industriji, če H5N1 ptičja gripa prizadene Britanijo (Day 2005).

Pandemično cepivo

Namen tega dela ni, da bi bil izčrpni vir o razvoju cepiva proti ptičji gripi. To je področje, ki se hitro razvija in dosežki bodo verjetno spremenili obraz vakcinologije gripe kot tudi vakcinologije na sploh. V naslednjih 10 letih se bomo verjetno ozrli na cepiva, ki so danes v uporabi in si o njih mislili, da so primitivna. Podrobnosti in napredek, ki jih sedaj omenjamo, bodo že jutri zastareli. Podali bomo le pregled sedanjih smeri, problemov, ki jih sedaj srečujemo in kje bomo v bližnji prihodnosti.

Razvoj

Kot smo videli je cepljenje proti gripi odločilno orožje ne le za boj proti sezonski gripi, ampak tudi proti pandemiji, ki lahko pride jutri, naslednje leto ali šele čez deset let. Za to se moramo pripraviti že sedaj.

Svetovna zdravstvena organizacija sodeluje z vodji držav in s proizvajalci cepiva po celem svetu pripravljajoč se za pandemijo pred katero so strahovanja nastala v zvezi s sedanjo ptičjo gripo H5N1 (WHO 2005g).
Čeprav je to neprekinjeni proces so prvotni sevi H5 ptičje gripe kot je A/Duck/Singapore/97 (H5N3) že bili identificirani za uporabo pri razvoju cepiva (Stephenson 2005). Treba je pripomniti, da osredotočenost ni samo na seve H5 – ne ignorirajo se niti sevi - H2, H6, H7 in H9, čeprav so bili med humanimi virusi gripe ugotovljeni le virusi H1, H2, H3, N1 in N2 (Kilbourne 1997).
Najbolj nujno rabimo a) zaloge zdravil proti gripi, b) cepivo, ki se ujema s pandemičnim sevom, c) hitro testiranje in odobritev za uporabo takšnega cepiva in d) zmožnosti za masovno proizvodnjo zadostne količine cepiva, da se ljudem v svetu zagotovi dobro obrambo. Za sedaj je vse le pri prvih začetkih.
Za ustvarjanje ustreznega cepiva je potrebno poznavanje pandemičnega seva. Dokler se pandemija ne začne, ne bomo zagotovo vedeli kateri sev bo pandemičen. Sedanja prizadevanja se sestojijo iz dela s številnimi sevi, večinoma s H5 sevi, kajti ti kažejo, da so z največjo verjetnostjo danes oni začetni.
Nujno je popolnoma razviti tehnologijo za hiter razvoj takšnega cepiva. Za sedaj obstaja več metod, ki so bile uporabljene za razvoj kandidatnih cepiv.

- Sistemi kultur celic-tkiv Vero ali MDCK linij celic so v razvoju in bodo povečali proizvodne zmožnosti. Celice je možno gojiti na mikro nosilcih – steklenih ležiščih – da se zagotovi gojišča velikega volumna (Osterholm 2005). Toda za to je potrebno več let, zraven pa so še veliki stroški (Fedson 2005).
- Reverzna genetika je bila uporabljena za oblikovanje cepiv kandidatov – npr., geni virulence H5N1 so bili odstranjeni iz laboratorijskega seva. Atenuiranje virulence virusa je zelo pomembno zaradi visoke morbiditete, ki jo povzroča sedanji visoko patogeni sev H5N1 virus ptičje gripe, ki še ni niti vstopil v humane gostitelje. Čeprav sedanja stopnja mortalitete pri ljudeh nujno ne odraža stopnje mortalitete v eventuelni pandemiji, se mora posvetiti pozornost patogenosti sedanjem sevu H5N1, preden bo le-ta uporabljen v cepivu.
- V razvoju so plazmidski sistemi – obstaja jih več kot tudi drugih, ki so opisani v znanstveni literaturi. Generični virus gripe Aima 6 genov v obliki plazmidov in ko bo identificiran pandemični sev bo zaloga HA in NA genov. Razvoj DNA cepiva ima omejen uspeh.
- Apatogeni H5N3 z adjuvantom je že testiran- imunski odgovor bo le proti H5 toda pomemben aspekt je uporaba atenuiranega seva (Horimoto 2001).
- Obravnavan je tudi živi atenuirani na mrzloto adaptirani virus. Ta bo mogoče odprl več možnosti za potencialno reasortiranje, vendar bo potrebno značilno več časa za dokazovanje njegove varnosti v določenih populacijah kot so to starejše osebe in otroci.
- Že obstaja inaktivirano H5N2 cepivo za perutnino in kaže, da je zaščitno pred sevom H5N1 iz leta 2002 in 2004, toda pričakuje se, da se cepiva za ljudi boljše ujemajo kot se ujema cepivo za perutnino. (Lipatov 2004).

Mock – hlinjena cepiva

SZO je od proizvajalcev in od znanstvenikov zahtevala, da začnejo z razvojem novih cepiv na osnovi sevov, ki so mogoče sorodni eventuelnemu pandemičnem sevu. S tem se želi zagotoviti, da bo, kadar pride čas, cepivo hitro proizvedeno, testirano, da se bo preverila njegova varnost, imunogenost in njegova zaščitna lastnost. Ta cepiva verjetno ne bodo nikoli uporabljena. Razvija se jih zaradi nazornega prikaza, da je princip izdelave za potrebno pandemično cepivo usklajen s potrebnimi zahtevami in da je tehnologija, ki je uporabljena, preverjena s proizvodnjo prejšnjih cepiv – od tod tudi naziv "mock – hlinjeno cepivo". Pomemben aspekt je razvoj že uveljavljenih cepiv, za katera ni potrebno izvajanje dolgotrajnih študij preden se jih da na tržišče. Morajo vsebovati virusne antigene, katerim ljudje prej niso bili izpostavljeni, kot so antigeni H5N1 in jih morajo proizvajalci spraviti skozi klinične preizkuse zaradi določanja imunogenosti, doze in varnosti, na koncu se mora pridobiti še dovoljenje za njihovo uporabo po enako strogih postopkih, ki veljajo za ostala cepiva.

Sedaj je v veljavi pospešeni sistem za inaktivirano cepivo proti humani gripi za sezonske namene. Celotni proces od identificiranja sevov, ki jih bo treba uporabiti do injiciranja v ambulanti, traja od 6-8 mesecev, kajti cepivo je že uveljavljeno – sistem proizvodnje je nastavljen in pred sprostitvijo uporabe je treba preveriti le določene aspekte. Enaki sistem je treba uporabiti za cepivo za pandemijo (Fedson 2005, WHO 2004a-b).

Proizvodne kapacitete

V idealnih pogojih bi bilo potrebno 12 milijard doz monovalentnega cepiva za aplikacijo potrebnih 2 doz cepiva vsakemu živemu človeku.
Realno nam ni na voljo toliko cepiva. Sedanje svetovne zmožnosti za proizvodnjo cepiva znašajo 300 milijonov doz trivalentnega cepiva na leto. To ustreza številu od 900 milijonov doz monovalentnega cepiva, če bi bila vsa proizvodnja nastavljena za proizvodnjo pandemičnega cepiva. Upoštevajoč dejstvo, da je potrebno dati 2 dozi cepiva, sedanje kapacitete zagotavljajo cepivo le za 450 milijonov ljudi. To komplicira še dejstvo, da doza antigena, ki je potrebna za cepivo, še ni znana. Vendar študije kažejo, da bo doza večja, kot je doza v dosedanjih cepivih proti humani gripi (Fedson 2005).
Pomanjkanje cepiva je v svetu znana že od prej – nedavna sezona gripe v zimski sezoni l. 2004/5, kot tudi tekom pandemije l. 1968. Poleg tega številne države nimajo lastnih proizvodnih kapacitet in bodo odvisne od držav, ki jih imajo. Ali bodo te države zmogle deliti zaloge cepiva?

Tranzicija

Osterholm se je vprašal (Osterholm 2005), "Kaj, če se pandemija začne..."

- nocoj
- tekom leta
- v 10 letih

Časopis The New England Journal of Medicine je objavil intervju z Dr Osterholmom, ki je voljo za poslušanje ali za snemanje na: http://content.nejm.org/cgi/content/ full/352/18/1839/DC1
Če se pandemija začne sedaj, se bomo morali zanašati na ukrepe brez cepiva najmanj prvih 6 mesecev pandemije. Celo tedaj proizvedena količina ne bo zadostovala za vsakogar in bo potrebno uvesti neko vrsto racionalizacije ali sistem triaže. Proizvodnja cepiva in zdravil se bo morala stopnjevati pozneje in z zamudo, kar kratkoročno gledano ni pomembno. Svetovni sistem zdravstva mora pripraviti dobre načrte s ciljem, da se bo zmožen kosati z distribucijo cepiv, kadar bodo le-ta na voljo. Sedaj je dvoumno, da bo kos distribuciji cepiva in izvedbi cepljenja ne glede na to, da bo deloval pod pritiskom zaradi pandemije. Cepiva bodo na voljo le za drugi val pandemije, ki ima tendenco večje mortalitete kot prvi val.
Če se pandemija začne v nekaj letih je verjetno, da bomo že imeli nekaj izkušenj z razvijanjem mock-hlinjenih cepiv, ki jih je možno proizvesti relativno hitro s pomočjo različne tehnologije, ki je sedaj šele v preiskovanju. Obstajala bo značilna zamuda in bo verjetno še vedno cepiva primanjkovalo, kar bo zahtevalo racioniranje.
Ni nam znano kdaj se bo pojavila pandemija – toda bistvenega pomena je začeti se pripravljati nanjo že sedaj. Če bo pandemija zamujala nekaj let bi lahko priskrbeli kapacitete za proizvodnjo potrebnega cepiva, da bomo lahko zmanjšali katastrofalne posledice.

Rešitve

SZO priporoča različne strategije za reševanje omenjenih problemov (WHO 2005d), sodeluje z vladami, znanstveniki, proizvajalci zdravil in cepiva ter z drugimi po svetu, da bi dosegli rešitev.

Strategije za pospešitev razvoja pandemičnega cepiva

Skrajšanje obdobja med pojavom pandemičnega virusa in začetkom komercialne produkcije cepiva:

1. Potrebno je narediti kandidate "pandemičnemu podobnih" cepiv in jih dati v preizkuse. Za to bo potrebno oblikovanje centraliziranega tima za evalviranje, ki bo pregledal ugotovitve raziskav in podal dovoljenje za uporabo cepiva. Ne bo izvedljivo, da vsaka država izvaja raziskave vsakega zdravila s svojim lastnim timom. Cepivo je treba vpeljati s pomočjo "mock-hlinjenih" preizkusov, da se na ta način proces pospeši, kot je to pri sedanjem cepivu proti gripi. Nato so potrebne le kratkotrajne študije, s katerimi se preveri imunogenost in varnost cepiva.
2. Po celem svetu se mora povečati produkcijo cepiva – npr., s prehodom na cepiva iz kultur celic. Drugi pomembni način za izboljšanje produkcije je povečanje porabe. Večja poraba sedanjega cepiva bo zmanjšala breme sedanjega zbolevanja za gripo. Preprečila bo reasotriranje pri ljudeh inficiranih z dvema sevoma virusa. Obenem bo omogočena razširitev produkcijskih zmožnosti.

Povečanje učinkovitosti cepiva

1. Nujno je temeljito raziskati metode varčevanja z antigenom, kot je to z intradermalno aplikacijo, kajti omogočajo potencialno varčevanje antigena - 15µg antigena (po sevu), v sedanjih cepivih bi se lahko bistveno zmanjšalo. Če bi lahko uporabiti 1/8 doze naših sedanjih 900 milijonov monovalentnih doz, bi se povečalo na 7.2 miliard doz – kar zadostuje za 3.6 milijard ljudi, kar je več kot polovica prebivalcev sveta (Fedson 2005).
2. Potrebno je evalvirati adjuvante – če je možno spremeniti imunogenost bomo potrebovali manj antigena za doseganje zaščitnega imunskega odgovora.
3. Potrebno je razvijati in testirati v kliničnih preizkusih Mock-cepiva, da se določi najmanjšo potrebno dozo antigena in najboljšo shemo cepljenja (Fedson 2005, Kilbourne 2005).
4. Potrebno je razvijati nove tehnologije za produkcijo cepiv npr. reverzna genetika, znanja o epitopih pri gripi, da se bodo lahko oblikovala bolj učinkovita cepiva.

Polemike

Številne spore, ki se nanašajo na razvoj novega cepiva proti gripi, je potrebno razrešiti (Fedson 2005, Osterholm 2005).
Finančni – potrebno je preiskati in razrešiti vse pravne zadeve glede obstoječih patentov za metode za vzgajanje virusa na kulturah celic, ki temeljijo na plazmidih. Ali bodo lastniki intelektualne lastnine imeli kakršnekoli koristi? Potrebno je izdelovati mock-cepiva, ki verjetno ne bodo nikoli prodana in uporabljena. Kdo bo financiral ta trud?
Racioniranje- v primeru pomanjkanja cepiva bo potrebno najprej cepiti skupine, ki so v največjem tveganju, skupaj s skupinami, ki so na prvi bojni črti v obvladovanju pandemije. V takšnem primeru bo potrebno revidiranje definicije "visoko tvegane skupine " – ali bo zajemala npr. otroke? Kdo bo prvi cepljen – že obstajajo tenzije v zvezi s tem vprašanjem v Veliki Britaniji: rejci perutnine ali zdravstveni delavci? (Day 2005)
Mora se zagotoviti pravično stališče – države, ki nimajo lastne produkcije cepiva, revnejše države in države v razvoju bodo hotele imeti svoj delež v preskrbi s cepivom.
Vprašanja odgovornosti – zaradi povečanega cepljenja s sedanjimi cepivi moramo biti bolj pozorni na odgovornost. V večih držav imajo zakonodajo, ki omejuje in/ali varuje določeno odgovornost proizvajalcev cepiv – spodbujanje takšne zakonodaje proizvajalcem cepiv daje več prostosti na področju razvijanja novih cepiv in povečuje oskrbo s sedanjimi cepivi. Takšna zakonodaja bo zelo pomembna kadar pride čas za hitro uvajanje pandeničnega cepiva v splošno uporabo.

Organiziranje

Barnett uporablja Haddonovo matrico za prikaz takšne vrste načrtov za pandemijo in jo je potrebno pripraviti v različnih fazah pandemije od pre-pandemične do post-pandemične (Barnett 2005).
SZO bo imela pomembno vlogo v tem procesu. Leta 2001 je ustanovljen Globalni opomnik za nadzor in obvladovanje gripe (Global Agenda for Influenza Surveillance and Control was established (Webby 2003, Stohr 2005)). Naloga je stopnjevanje naših zmožnosti za nadzor s

ciljem, čim hitreje odkriti pandemijo in priprave za sezone navadne gripe. Organiziranje ima nalogo povečevanje našega znanja o gripi in povečanje sprejemljivosti cepljenja in uporabe cepiva v cilju pripravljanja za pandemijo (WHO 2005j).
SZO tudi mora biti vodeči dejavnik v zvezi s problemi produkcijskih zmožnosti, zakonodajo in s pospešitvijo dostopnosti cepiva kot tudi potrebnih raziskav tako, da se doseže zastavljene cilje. Mora nuditi pomoč pri reševanju problema financiranja, patentov in intelektualne lastnine, nepristranosti do držav v razvoju in do držav, ki ne proizvajajo cepiva, racioniranju cepiva kadar oskrba ne krije zahtevanih potreb za populacijo, ki šteje preko 6 milijard ljudi.

Idealni svet - 2025

"Naš cilj mora biti razvoj cepiva, ki temelji na kulturi celic, ki zajema antigene, ki so prisotni v vseh podtipih virusa gripe tako, da cepiva ne spreminjamo vsako leto in da bo takšno cepivo dostopno celotnem prebivalstvu sveta. Potreben je mednarodni pristop javnim fondom, ki bodo zagotovili finančna sredstva za zahtevane razširitve produkcijskih zmožnosti tekom pandemije." (Osterholm 2005)

Literatura

Koristni materiali za poslušanje in za branje

Audio

- Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42. Audio content: http://content.nejm.org/cgi/content/full /352/18/1839/DC1
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. N Engl J Med 2005; 353: 2209-11. Audio content: http://content.nejm.org/cgi/content/full /353/21/2209/DC1

Online viri za branje

- US Department of Health and Human Services. The official U.S. government Web site for information on pandemic flu and avian influenza. http://pandemicflu.gov/research/
- Centers for Disease Control (CDC), USA. Influenza (flu). http://www.cdc.gov/flu/
- World Health Organisation (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response Influenza. http://www.who.int/csr/disease/influen za/en/index.html
- World Health Organisation (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response Avian Influenza. http://www.who.int/csr/disease/a vian_influenza/en/index.html
- World Health Organisation (WHO). Responding to the avian influenza pandemic threat. Recommended strategic actions. 2 September 2005 http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_8/en/index.html
- WHO. Recommendations for Influenza Vaccine Composition. http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/
- Journal of Infectious Diseases, 1997, vol 176, suppl 1, Pandemic Influenza: Confronting a Re-emergent Threat http://www.journals.uchica go.edu/JID/journal/contents/v176nS1.html

Literatura

1. Baker JP, Katz SL. Childhood vaccine development: an overview. Pediatr Res 2004; 55: 347-56. Epub 2003 Nov 19. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14630981
2. Barnett DJ, Balicer RD, Lucey DR, et al. A Systematic Analytic Approach to Pandemic Influenza Preparedness Planning. PLoS Med 2005; 2: http://amedeo.com/lit.php?id=16255619
3. Beare AS, Schild GC, Craig JW. Trials in man with live recombinants made from A/PR/8/34 (H0 N1) and wild H3 N2 influenza viruses. Lancet 1975; 2: 729-32. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=52768
4. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-85. http://amedeo.com/lit.php?id=16192482

5. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. N Engl J Med 2004; 351: 2286-94. Epub 2004 Nov 3. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15525713
6. Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. N Engl J Med 2005; 353: 2209-11. http://amedeo.com/lit.php?id=16306515; for audio content: http://content.nejm.org/cgi/content/ full/353/21/2209/DC1
7. Bettes B, Hawks D, Schulkin J. Influenza Vaccination in Pregnancy: Practices Among Obstetrician-Gynecologists --- United States, 2003--04 Influenza Season. MMWR Weekly 2005; 54: 1050-1052. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtm l/mm5441a4.htm
8. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 284: 1655-63. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11015795
9. Centres for Disease Control. Interim Guideline: Planning for a Possible U.S. Influenza Vaccine Shortage, 2005-06. (Accessed on 20 November 2005 at http://www.cdc.gov/fl u/professionals/vaccination/pdf/vaccshortguide.pdf)
10. Cooper CL, Davis H, Cameron DW. Influenza vaccination with 1/10th the full dose. N Engl J Med 2004; 351: 2339-40. http://amedeo.com/lit.php?id=15564552
11. Couch RB, Keitel WA, Cate TR. Improvement of inactivated influenza virus vaccines. J Infect Dis 1997; 176: Suppl 1: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9240693
12. Cassetti MC, Couch R, Wood J, Pervikov Y. Report of meeting on the development of influenza vaccines with broad spectrum and long-lasting immune responses, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 26-27 February 2004. Vaccine 2005; 23: 1529-33. http://amedeo.com/lit.php?id=15754468
13. Day M. Experts disagree over who should get avian influenza vaccine. BMJ 2005; 331: 986. http://amedeo.com/lit.php?id=16254300
14. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. J Public Health Policy 2005; 26: 4-29. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15906873
15. Fleming D. Influenza pandemics and avian flu. BMJ 2005; 331: 1066-9. http://amedeo.com/lit.php?id=16269494
16. Glezen WP, Piedra PA, Longini IM, Halloran ME. Safety of cold-adapted live influenza vaccine. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 593-4 http://amedeo.com/lit.php?id=15194854
17. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA 1994; 272: 1661-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7966893
18. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1995; 123: 518-27. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7661497
19. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. Eur Heart J 2004; 25: 25-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14683739
20. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. JAMA 2004; 292: 2478-81. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15562126
21. Hall R. Influenza vaccination. Australian Prescriber 2002; 25:5-7.
22. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2004; 53: 1-40. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15163927
23. Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian influenza--a challenge to global health care structures. N Engl J Med 2004; 351: 2363-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15575048
24. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. Vaccine 2002; 20: 3068-87. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12163258
25. Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. Vaccine 2000; 18: 1436-47. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10618541
26. Hoffmann E, Mahmood K, Chen Z, et al. Multiple gene segments control the temperature sensitivity and attenuation phenotypes of ca B/Ann Arbor/1/66. J Virol 2005; 79: 11014-21. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16103152
27. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 129-49. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11148006
28. Joseph C, Elgohari S, Nichols T, Verlander N. Influenza vaccine uptake in adults aged 50-64 years: Policy and practice in England 2003/2004. Vaccine 2005; Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16289767

29. Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, Villar CP, Glenn GM. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. N Engl J Med 2004; 351: 2295-301. Epub 2004 Nov 3. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15525714
30. Kilbourne ED. Intradermal vaccination against influenza. N Engl J Med 2005; 352: 1044-6 http://amedeo.com/lit.php?id=15762000
31. Kilbourne ED. Perspectives on pandemics: a research agenda. J Infect Dis 1997; 176: Suppl 1: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9240691
32. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1124-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11740317
33. King JC Jr, Treanor J, Fast PE, et al. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. J Infect Dis 2000; 181: 725-8. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10669363
34. La Montagne JR, Fauci AS. Intradermal influenza vaccination--can less be more? N Engl J Med 2004; 351: 2330-2. Epub 2004 Nov 3. http://amedeo.com/lit.php?id=15525715
35. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. CMAJ 2004; 171: 1213-22. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15534315
36. Langley JM, Halperin SA, McNeil S, et al. Safety and immunogenicity of a Proteosometrade mark-trivalent inactivated influenza vaccine, given nasally to healthy adults. Vaccine 2005; Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16303215
37. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998; 339: 1797-802. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9854114
38. Lee TH. Rationing influenza vaccine. N Engl J Med 2004; 351: 2365-6. http://amedeo.com/lit.php?id=15575049
39. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, et al. Influenza: emergence and control. J Virol 2004; 78: 8951-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15308692
40. Macready N. Distribution anomalies hinder access to flu vaccine in the US. BMJ 2005; 331: 1044. http://amedeo.com/lit.php?id=16269489
41. Manian FA. Intradermal vaccination against influenza. N Engl J Med 2005; 352: 1044-6 http://amedeo.com/lit.php?id=15761999
42. MedImmune Vaccines, Inc. FluMist 2005-2006 Formula. 2005. http://www.fda.gov/cber/label/inflmed080505 LB.pdf
43. Monto AS. Preventing influenza in healthy adults: the evolving story. JAMA 2000; 284: 1699-701. http://amedeo.com/lit.php?id=11015802
44. Musana KA, Yale SH, Mazza JJ, Reed KD. Practical considerations to influenza vaccination. Clin Med Res 2004; 2: 256-9. http://amedeo.com/lit.php?id=15931366
45. Neumann G, Fujii K, Kino Y, Kawaoka Y. An improved reverse genetics system for influenza A virus generation and its implications for vaccine production. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 16825-9. Epub 2005 Nov 2. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16267134
46. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1994; 331: 778-84. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=8065407
47. Orr P. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. Can Commun Dis Rep 2004; 30: 1-32. http://amedeo.com/lit.php?id=15239483
48. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42. http://amedeo.com/lit.php?id=15872196; for audio content: http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839/DC1
49. Pachucki CT, Pappas SA, Fuller GF, Krause SL, Lentino JR, Schaaff DM. Influenza A among hospital personnel and patients. Implications for recognition, prevention, and control. Arch Intern Med 1989; 149: 77-80. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=2912418
50. Palese P, Zavala F, Muster T, Nussenzweig RS, Garcia-Sastre A. Development of novel influenza virus vaccines and vectors. J Infect Dis 1997; 176: Suppl 1: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9240694
51. Palese P (2002a), Garcia-Sastre A. New directions in vaccine research. J Clin Invest 2002; 109: 1517-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12070295

52. Palese P (2002b), Garcia-Sastre A. Influenza vaccines: present and future. J Clin Invest 2002; 110: 9-13. http://amedeo.com/lit.php?id=12093881
53. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. Pediatrics 2005; 116: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16140685
54. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 1-26. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9457426
55. Potter CW. Influenza. In: Zuckerman AJ, Pattison JR, Banatvala JE, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 5th ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2005;271-297.
56. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis 1997; 175: 1-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=8985189
57. Public Health Agency of Canada. Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. Canada Communicable Disease Report 2004; 30: ACS-3. (Accessed on 29 November 2005 at http://www.phac-aspc.gc. ca/publicat/ccdr-rmtc/04pdf/acs-dcc-30-3.pdf)
58. Schoub BD. Recommendations pertaining to the use of viral vaccines: influenza, 2005. S Afr Med J 2005; 95: 104. http://amedeo.com/lit.php?id=15751203
59. Steinman RM, Pope M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy. J Clin Invest 2002; 109: 1519-26. http://amedeo.com/lit.php?id=12070296
60. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. J Infect Dis 2005; 191: 1210-5. Epub 2005 Mar 14. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15776364
61. Stohr K. Avian influenza and pandemics--research needs and opportunities. N Engl J Med 2005; 352: 405-7. Epub 2005 Jan 24. http://amedeo.com/lit.php?id=15668221
62. Treanor J. Weathering the influenza vaccine crisis. N Engl J Med 2004; 351: 2037-40. Epub 2004 Oct 18. http://amedeo.com/lit.php?id=15492296
63. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. JAMA 2004; 292: 2089-95. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15523069
64. Wadman M. Race is on for flu vaccine. Nature 2005; 438: 23. http://amedeo.com/lit.php?id=16267526
65. Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? Science 2003; 302: 1519-22. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14645836
66. Weller TH. Intradermal vaccination against influenza. N Engl J Med 2005; 352: 1044-6 http://amedeo.com/lit.php?id=15758019
67. WHO 2003. Influenza Fact Sheet. (Accessed on 15 December 2005 at http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs211/en/index.html)
68. WHO 2004a. Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses - Interim biosafety risk assessment. (Accessed on 26 April 2005 at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2003_5/en/index.html)
69. WHO 2004b. Vaccines for pandemic influenza. (Accessed on 30 November 2005 at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3/en/)
70. WHO 2005a The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1515-1521. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16318689
71. WHO 2005b. WHO intercountry-consultation. Influenza A/H5N1 in humans in Asia. Manila, Philippines, 6-7 May 2005 (Accessed on 1 December 2005 at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7_04.pdf)
72. WHO 2005c. Influenza vaccine. (Accessed on 1 December 2005 at http://www.who.int/vaccines/en/influenza.shtml)
73. WHO 2005d. Responding to the avian influenza pandemic threat - Recommended strategic actions. (Accessed on 30 November 2005 at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_8/en/index.html)
74. WHO 2005e. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. (Accessed on 26 April 2005 at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4/en/)

75. WHO 2005f. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 279-87. http://amedeo.com/lit.php?id=16171031
76. WHO 2005g. H5N1 avian influenza: first steps towards development of a human vaccine. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 277-8. http://amedeo.com/lit.php?id=16171030
77. WHO 2005h. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2005-2006 influenza season. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=15771207
78. WHO 2005i. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006 influenza season. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 342-7. http://amedeo.com/lit.php?id=16240985
79. WHO 2005j. WHO global influenza preparedness plan. (Accessed on 26 April 2005 at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/)
80. WHO 2005k. WHO Consultation on the Composition of Influenza Vaccine for the Northern Hemisphere 2006-2007. (Accessed on 15 December 2005 at http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinesnorth2006_7/en/index.html)
81. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, OŽRiordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999; 281: 908-13. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10078487
82. Youngner JS, Treanor JJ, Betts RF, Whitaker-Dowling P. Effect of simultaneous administration of cold-adapted and wild-type influenza A viruses on experimental wild-type influenza infection in humans. J Clin Microbiol 1994; 32: 750-4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=8195389