

Vakcine

[Stephen Korsman](#)

Prevod: Marko Kovačević

Uvod

Vakcine su nepatogene supstance koje uzrokuju da imuni sistem prilikom susreta sa specifičnim uzročnikom kojega je vakcina predstavila, odgovori na način da je u stanju da ga prepozna i da aktivira imuni odgovor čak iako se organizam nije nikada pre sreo sa im patogenom.

Virusi gripa su sa čovečanstvom barem poslednjih 300 godina. Uzrokuju epidemije svakih nekoliko godina i pandemije svakih nekoliko decenija. Svake godine u svetu prouzrokuju od 250.000 do 500.000 umrlih i oko 3-5 miliona obolelih od ozbiljnog oblika bolesti i infekciju kod 5 do 15% celokupne svetske populacije (WHO 2003). Danas smo u stanju da godišnje proizvedemo 300 milina doza trivalentne vakcine – što zadovoljava za tekuće epidemije u zapadnom svetu međutim nedovoljno za borbu protiv pandemije (Fedson 2005).

Vakcina protiv gripa je efikasna u sprečavanju bolesti ili umiranja posebno u grupama sa velikim rizikom i u skladu sa rutinskom vakcinacijom. U SZO kažu: "Vakcina protiv gripa je najefikasnija preventivna mera koju posedujemo " (WHO 2005e). Imajući u vidu zabrinutost u vezi sa pretnjom pandemije kažu "Vakcinacija protiv gripa i korišćenje antivirusnih lekova su dve najvažnije mere koje u toku pandemije možemo da sprovodimo u cilju smanjivanja obolevanja i umiranja tekom pandemije." (WHO 2005d)

Razvoj vakcine

Istorijat

Vakcinaciju su vršili jošu staroj Kini. U to doba su koristili pus iz papula obolelih od velikih boginja koji su inokulisali ljudima sa ciljem sprečavanja zaražavanja prirodnim putem i obolevanja od varirole inokulisanih lica. Ova ideja je u Evropi uvedena početkom 18. veka.. Edward Jenner je 1776. godine izveo prvi eksperiment na čoveku. Za vakcinaciju protiv velikih boginja je na ovaj način upotrebio kravlje boginje (vacca je je na latinskom jeziku naziv za kravu). Za virus gripa je bilo otkriveno 1931. godine da može da se razmnožava na embrionisanim kokošjim jajima. Tako su 40-tih godina u američkoj vojsci razvili prvu inaktivisanu vakcinu protiv gripa čija je upotreba dozvoljena ca vakcinaciju ljudi. Vakcinu su koristili tokom II Svetskog rata (Baker 2002, Hilleman 2000). Od tada se u vakcinologiji i u imunologiji ogromno napredovalo se je zelo, vakcine su postale sigurnije i osvojena je njihova masovna proizvodnje. Danas smo se zahvaljujući napredovanju u molekularnoj tehnologiji jako pribložili izradi vakcine protiv gripa pomoću genetskog manipulisanja i menjanja gena virusa gripa (Couch 1997, Hilleman 2002).

Godišnja proizvodnja vakcine

Sve vakcine koje su danas u upotrebi pridobivena su iz virusa koji su kultivisani na kokošjim jajima i sve vakcine sadrže po 15µg antigena svakog od tri soja virusa gripa koji su odabrani za konkretnu sezonsku vakcinu– dva soja gripa A (H1N1 i H3N2) i jedan

soj gripa B. Od izbora sojeva koji će biti upotrebljeni za izradu vakcine do finalne vakcine protekne od 6 do 8 meseci.

Izbor godišnjeg vakcinalnog soja virusa

Tokom godine u 110 nacionalnih centara za nadzor gripa i u 4 SZO kolaborativna centra koji su razmešteni u 82 države u svetu prate se trendovi sojeva virusa gripa koji su u cirkulaciji kod stanovništva. Pored toga prikupljaju se genetski podaci i utvrđuju mutacije u sojevima. SZO vrši identifikaciju sojeva koji će tokom naredne zimske sezone gripa biti u najvećoj meri u cirkulaciji. Ove informacije posreduje proizvođačima vakcine koji tada otpočinju sa pripremem za proizvodnju vakcine.

O tome se svake godine odlučuje februara meseca (za predstojeću zimsku sezonu gripa na severnoj hemisferi) i septembra (za predstojeću zimsku sezonu gripa na južnoj hemisferi). Detalje o planiranom sastanku održanom u februaru 2006. je moguće naći na spletnoj stranici SZO (WHO 2005k).

Za zimsku sezonu na severnoj hemisferi od kraja 2004. do početka 2005. godine preporučeni vakcinalni sojevi su bili (WHO 2005h-i):

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

Za zimsku sezonu na južnoj hemisferi sredinom 2005. g.:

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

Za zimsku sezonu 2005.-2006.:

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

Za zimsku sezonu sredinom 2005. g. na južnoj hemisferi:

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

Npr. A/New Caledonia/20/99(H1N1) znači da je virus gripa A, tip H1N1, koji je 20. po redu bio izolovan u Novoj Kaledoniji 1999. godine. Možemo da utvrdimo da H1N1 virus gripa tip A koji je u sastavu vakcine još uvek predstavlja soj koji je u cirkulaciji u stanovništvu, virus H3N2 se opet izmenio. Jasnoda A/Fujian/411/2002 nije bio dobra prognoza u 2004. godini. Jasno je, da je stepen neuspeha prognoze za zimsku sezonu 2004/2005 bila neobično visok.

Postupci tokom proizvodnje vakcine

Odmah po objavljivanju sa strane SZO o sojevima virusa koji su u cirkulaciji za predstojeću sezonu proizvođači vakcine pristupaju proizvodnji novog vakcinalnog soja. Ukoliko je odabrani soj koji bi trebalo da bude u sastavu vakcine isti kao i soj koji je već bio korišćen u prethodnoj vakcini ovaj je postupak brži.

Najpc CDC ili neka druga referentna laboratorija uzme sojeve koji će biti upotrebljeni i kultiviše ih zajedno sa sojem nazvanim PR8 (H1N1 A/PR/8/34). Taj soj je atenuiran tako, da je nepatogen i ne može da se razmnožava u organizmu čoveka (Beare 1975, Neumann 2005). Time je omogućeno reasortiranje i dobije se virus koji sadrži 6 PR8 gena zajedno sa hemaglutininom (HA) i sa neuraminidazom (NA) iz sezonskog soja. Ovaj novi virus se zatim inkubira na embrionisanim kokošjim jajima u trajanju 2-3 dana. Posle inkubiranja prikupi se alantoična tečnost, vrši se njeno centrifugiranje virusnič čestica u rastvoru velike gustine čime se vrši njihovo koncentrovanje i prečišćavanje na tačno određenu gustinu. Posle toga se vrši inaktivisanje virusa pomoću formaldehida ili β -propiolaktona, vrši se razbijanje virusnih čestica pomoću deterdženta i na kraju se vrši pročišćavanje dobijenih HA i NA. Na kraju se vrši standardizovanje koncentracije vakcine za određenu vrednost hemaglutinacije (Hilleman 2002, Potter 2004, Treanor 2004). U toku meseca juna/jula vrši se testiranje sojeva da se proverí da li ispunjavaju zadate uslove efikasnosti, prečišćenosti i moći. Posle toga sva tri soja – dva soja gripa A i jedan soj gripa B, koji su bili proizvedeno odvojeno združuju u jednu vakcinu i vrši se njihovo pakovanje u špricave za distribuciju i aplikaciju.

Mogućnosti proizvodnje

Danas čovečansvo ima kapacitete za godišnju proizvodnju oko 300 miliona trivalentne vakcine protiv gripa. Većinu vakcine proizvedu 9 država - Australija, Kanada, Francuska, Nemačka, Italija, Japan, Holandija, Velika Britanija i SAD. Izvan ovih država i izvan Evrope je 2003. bilo upotrebljeno samo 79 milina doza. Dodatnih 13,8 milina doza vakcine je bilo proizvedeno i upotrebljeno u Mađarskoj, Rumuniji i u Rusiji (Fedson 2005).

Proizvodnja vakcine koja sadrži živi atenuirani virus iznosi približno 4-5 milina doza godišnje.

Vrste vakcina protiv gripa

Različite vrste vakcina protiv gripa koje su dana u upotrebi delimo na mrtve vakcine sačinjene od mrtvog virusa i žive vakcine sačinjene od živog virusa. Ostale vakcine iz ove dve grupe su još u razvoju kao i neke koje ne pripadaju u ove dve kategorije jer u određenoj meri genetski obrađene.

Mrtve vakcine

Mrtve vakcine delimo na vakcine koje sadrže ceo virus i vakcine koje sadrže subjedinice virusa ili split vakcine.

Vakcine koje sadrže ceo virus su prve vakcine protiv gripa koje su bile razvijene. Virusí za ove vakcine su bili kultivisani u alantoičnoj vreći embrionisanih jaja. Posle toga se virus prečišćava i koncentruje korišćenjem eritrocita i na kraju se inaktivira pomoću formaldehida ili β -propiolaktona. Vremenom je ovaj metod prečišćavanja i koncentrovanja zamenjen centrifugiranjem u gradijentu gustine pri čemu virusí određene gustine precipitiraju naodređenom nivou u rastvoru kojem se povećava gustina. Kasnije je procesu prečišćavanja/koncentrovanja dodato još prečišćavanje filtracijom (Hilleman 2002, Potter 2004).

Vakcine koje su sastavljene od celog virusa su bezbedne in dobro ih se podnosi, ekikasne su od 60 do 90% kod dece i kod odraslih.

Split vakcine se proizvode na isti način kao i vakcine sastavljene od celog virusa s time da su virusí raskomadani pomoću deterdženta ili u prošlosti pomoću etra.

Vakcine sastavljene od subjedinica-subunit vakcine sadrže prečišćene HA i NA proteine, ostale sastojci virusa su odstranjeni. Split i subunit vakcine uzrokuju manje lokalnih reakcija od vakcina od celog virusa. Jedna vakcine aktivira stvaranje dovoljnog nivoa antitela protiv virusa koji su slični virusima sadržanim u vakcini u populaciji eksponiranih (Couch 1997, Hilleman 2002, Potter 2004). Međutim to može da bude nedovoljno ukoliko se pojavi pandemijski soj virusa gripa jer se smatra da je u takvoj situaciji potrebno dati dve doze vakcine.

Vakcine sastavljene od inaktiviranog virusa gripa generano se aplikuju intramuskularno iako su bili istraživani intranazalni (sluznični) (Langley 2005) i intradermalni načini aplikacije (Belshe 2004, Cooper 2004, Kenney 2004).

Žive vakcine

Vakcina protiv gripa sačinjena od na hladnoću adaptiranog živog atenuisanog virusa gripa (CAIV) za aplikaciju intranazalnim putem postoji u SAD još od jula 2003. U pređašnjem Sovjetskom savezu su ovakvu vakcinu koristili više godina. Vakcina se sastoji od master atenuisanog virusa u koji su insertovani HA i NA geni. Kao master virusi služe A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) i B/Ann Arbor/1/66 (Hoffman 2005, Palese 1997, Potter 2004).

Vakcinalni master virus je prilagođen na hladno- drugim rečima adaptiran je tako da se idealno razmnožava na 25°C što znači da se na telesnoj temperaturi čoveka atenuiše. Proces adaptacije je pokazao da je došlo do stabilne mutacije u 3 polimerazna gena virusa i to na PA, PB1 i PB2 (Hilleman 2002, Potter 2004).

Prednosti aplikacije vakcine koja sadrži živi virus preko sluzokože nosa su stvaranje lokalnog neutralizacionog imuniteta, razvoj ćelijski posredovanog imunog odgovora i unakrsne reaktivnosti kao i dugotrajniji imuni odgovor (Couch 1997).

Kod vakcine CAIV zabrinjava njeno korišćenje kod lica sa oslabele imunitetom (sigurnost?) i moguća interferencija između virusa u vakcini što bi moglo umanjiti efikasnost vakcine. Oštećenja spoljašnjosti sluzokože koja su mnogo manja od oštećenja koje prouzrokuje divlji virus gripa mogu da prouzrokuju osetljivost na sekundarne infekcije. Pitanja koja se odnose na sigurnost-bezbednost vakcine ukazuju da ona ne predstavlja problem kod ljudi sa normalnim imunitetom. Najveću zabrinutost u za budućnost izaziva mogućnost genetske reverzije ovakvog soja prilikom kojih se mutacije koje su prouzrokovale atenuaciju izmene unazad u svoje pređašnje stanje koje je postojalo kod divljeg soja – kao i reasortiranje sa divljim tipovima virusa gripa što može da dovedo do nastajanja novog soja. Ipak dosadašnja istraživačka tastiranja nisu otkrila postojanje ovih problema (Youngner 1994).

Vakcine i tehnologija u razvoju

Očekuje se da **kulture tkiva**, kao što su Madin-Darby bubrega psa (MDCK) ili Vero ćelije (ćelice bubrega afričkog zelenog majmuna) koje su odobrene za korišćenje u proizvodnji vakcine konačno zamene kokošija jaja. To bi pružalo veće mogućnosti za proizvodnju i manji intenzitet rada u procetu kultivacije virusa za vakcinu. Ipak je za osnivanje i za izgradnju ovakvih pogona potrebno vreme i novac. Većina proizvođača je tek na početku ovog procesa.

Reverzna genetika omogućava specifično prekrojavanje genoma virusa gripa, zamenu segmenata genoma sa genomima koji su poželjni (Palase 1997, Palese 2002b). Na osnovu ovog metoda razvijeno je više postupaka koji baziraju na plazmidima (Neumann 2005) za izgradnju novih virusa za vakcine međutim ono još nisu za komercijalnu upotrebu. Brojni plazmidi, mali delići DNA koji sadrže gene i promotore regiona gena virusa gripa su preneseni u ćelije. Oni imaju sposobnost da u ćeliji grade segmente virusnih genoma i proteina potrebnih za oblikovanje nove virusne partikule. Ukoliko bi ovaj metod mogli da koristimo masovno time bi pojednostavili i ubrzali bi razvoj novih vakcina. Time bi nadoknadili komplikovani i dugotrajni rad pri proizvodnji žive atenuisane vakcine. Omogućava reasortiranje u jajima i posle toga traženje odgovarajuće reasortirane varijante (6 gena i vakcinalni master soja te HA i NA iz soja, koji je izbran za novu vakcinu). Proizvođači vakcine bi mogli jednostavno da umetnu HA i NA gene u plazmid.

DNA vakcine su već bile testirane za različite virusne i bakterijske patogene. Princip delovanja vakcine je kalemljenje DNA u virus koja je uzeta iz imunoloških ćelija koje antigen predstavljaju. Time je ćelijama omogućeno da u svom citosolu proizvode virusne proteine. Na taj način stvorene proteine otkriva imuni sistem što opet aktivira imunološki odgovor kako humoralne tako i ćelularne grane imunog sistema (Hilleman 2002).

Vakcine protiv stalnih proteina su takođe bila istraživana i među kandidatima su M2 i NP proteini. Očekuje se da sa stvaranjem imuniteta protiv stalnih proteina tj. protiv proteina koji se antigenski ne menjaju kao što se menjaju HA i NA postoji mogućnost pravljenja vakcine koju nije potrebno svake godine "ponovo otkrivati". To je ujedno i u potsetniku SZO za vakcine za pandemiju SZO (Couch 2005). Ovakve vakcine su se pokazale efikasnim na laboratorijskim životinjama. Međutim nema podataka o početnim istraživanjima na ljudima. Istraživane su i "generičke" vakcine, koje baziraju na HA, koje cilježu na delove ovog proteina kod kojih neme izmena sastava (Palese 2002b).

Adjuvansi su korišćeni u nizu vakcina protiv drugih patogenih agenasa. Istraživani su u cilju određivanja njihove uloge i u vakcinama protiv gripa. Namena adjuvansa je da poveća imuni odgovor na vakcinu tako da je omogućeno korišćenje manje doze antigena ili da se poveća efikasnost ili oboje. Za vakcinu protiv gripa u SAD je jedini registrovani adjuvans aluminijum, u Evropi se od 1997. g. koristi MF59, ulje/vodena emulzija (Wadman 2005). Kao adjuvans za vakcinu pokušavaju da koriste proteine spoljašnjeg omotača bakterije *Neisseria meningitidis*, koji se u ranim kliničkim istraživanjima pokazao kao uspešan (Langley 2005).

Atenuisanje delecijom gena NS1 ili smanjivanje aktivnosti NS1 je takođe bilo predmetom izstraživanja. NS1 produkuje protein koji inhibiše delovanje interferona alfa (IFNa). Ukoliko se čovek zarazi divljim virusom gripa, NS1 protein se opire IFNa koji ima antivirusni efekat. Infekciju virusom koji nema NS1 imuni sistem brzo savlada. Očekuje se da bi rezultat tome mogao biti imuni odgovor ali bez simptoma bolesti (Palese 2002b).

Replikacija oštećenog virusa gripa je moguća ukoliko se unište geni M2 ili NS2 (Hilleman 2002, Palese 2002b). Odigra se samo jedan krug razmnožavanja koje se završi pre formiranja zaraznih virusnih partikula. Izrada proteina bi prouzrokovala imuni odgovor ali nema opasnosti od širenja infekcije na druge ćelije ili na ljude.

Efikasnost i uspešnost

Efikasnost vakcine merimo tako što merimo titar antitela. To predstavlja merenje imunog odgovora na konkretnu vakcinu pomoću merenja seroloških markera – antitela koja inhibišu hemaglutinaciju. Kod vakcinisanih osoba koje su bile ranije eksponirane virusu istog podtipa odgovor antitelima je sličan odgovoru koji nastaje kod drugih vrsta vakcina. Međutim kod lica koja ranije nisu bila eksponirana (bilo vakcinacijom ili infekcijom prirodnim putem) imuni odgovor posle vakcinacije split ili subunit vakcinom je nešto slabiji i takvim licima treba dati još jednu dozu vakcine.

Kod vakcinisanih zdravih odraslih osoba efikasnost vakcine posle jedne doze vakcine je od 80-100%. Ovaj nivo efikasnosti se kod nevakcinisanih odraslih dostigne teko posle dve doze vakcine. Kod drugih delova stanovništva efikasnost je niža:

Tabela 1: Efikasnost vakcinacije protiv gripa*

Populacija	Efikasnost
Zdrava odrasla olica i većina dece	80-100%
Insuficijencija bubrega (hronična)	66 %
Transplantacija bubrega	18-93%
Hemodijaliza	25-100%
Transplantacija koštane srži	24-71%
Rak	18-60%
HIV infekcija	15-80%

*priređeno iz Pirofzki 1998, Potter 2004, Musana 2004

Uspešnost koja je definisana sprečavanjem obolevanja je uopšte nešto niža i kod zdravih odraslih osoba mlađih od 65 i kod dece iznosi 70-90%. Kod osoba starijih od 65 godina je stepen uspešnosti niži i kreće se od 30-40%. Međurim kod osoba starijih od 65 godina vakcina je uspešna od 20-80% u sprečavanju umiranja od gipa, uz redovnu godišnju

revakcinaciju se rizik umiranja smanjuje mnogo više nego što se smanjuje samo jednokratnim vakcinisanjem (Govaert 1994, Gross 1995, Nichol 1994, Partriarca 1985, Voordouw 2004). Kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda (MI) istraživanja Gurfinkel i sarad. (2004) su pokazala smanjenje jednogodišnjeg rizika umiranja (6% u grupi vakcinisanih i 13% u kontrolnoj grupi) i povezanosti rizika umiranja od ponovljenog MI, ili rizika rehospitalizacije (22% prema 37%). Verovatno zbog nespecifičnog efekta imune elastičnosti. Planirana su dalja istraživanja kojima će se evaluirati uticaj vakcinisanja protiv gripa na akutne koronarne sindrome.

Vakcinacija protiv gripa lica koja rade na poslovima nege utiče na smanjivanje eksponiranosti gripu populacije koja je osetljiva na grip.

U populacijama zdravih su bila sprovedena istraživanja uspešnosti vakcinacije protiv gripa u smislu koristi i troškova (Bridges 2000, Langley 2004, Monto 2000, Wilde 1999). Rezultati pokazuju da iako postoji individualna zdravstvena korist jer se smanjuje odsotnosti sa posla, troškovi vakcinacije se ne mogu porediti sa troškovima koji nastaju usled ispada produktivnosti i zbog bolovanja usled gripa. Vakcinacija zdravstvenih radnika je neophodna ne samo zbog lične korisnosti za zdravlje i zbog smanjivanja apsentizma nego i zbog toga što, kako izgleda, zaposleni u zdravstvu dolaze na posao uprkos tome što su oboleli od akutnog febrilnog oboljenja. Istraživanja su pokazala da vakcinacija zdravstvenih radnika u zdravstvenim ustanovama smanjuje broj infekcija gripa (Pachuki 1989, Potter 1997).

Neželjeni efekti

Kao najopasniji neželjeni efekat vakcine protiv gripa predstavljaju Guillain-Barré sindrom i alergijske pojave preosetljivosti na jaja. Sindrom Guillain-Barré se javlja retko: godišnja stopa prijavljenih slučajeva se smanjila sa visoke 0.17 na 100.000 vakcinisanih u 1993.-1994. godini na 0.04 u 2002.-2003. (Haber 2005).

Najčešći neželjeni efekti su bol, crvenilo i otok na mestu uboda (10-64%) koji traje od 1-2 dana i sistemski neželjeni efekti kao što su glavobolja, povišena temperatura, slabosti bolovi u mišićima kod približno 5% vakcinisanih (Belshe 2005, Musana 2004, Potter 2004). Neželjene efekte u velikoj meri uzrokuje lokalni imuni odgovor pri čemu sistemske efekte uzrokuje sekrecija interferona. Lokalni neželjeni efekti se mnogo češće javljaju posle vakcinacije vakcinom koja sadrži ceo virus nego posle vakcinacije subunit ili split vakcinom. Ove reakcije su mnogo češće posle intradermalne aplikaciji vakcine nego posle intramuskularne.

Inaktivirane vakcine protiv gripa ne sadrže živi virus i ne mogu da prouzrokuju influenza infekciju kao što često laici pojavu respiratornog oboljenja netačno pripisuju vakcinaciji protiv gripa. Vakcina od živog atenuiranog virusa sadrži živi virus. Neželjene efekte posle vakcinacije se retko javljaju i najčešće su praćene prehladom, rinitis, bolovi u grlu, i glavobolja, ređe bolovi u truhu, povraćanje i bolovi u mišićima (Musana 2004).

Preporučuje se da se ovom vakcinom ne vakcinišu deca mlađa od 5 godina iako su istraživanja autora Piedra i sar. (Piedra 2005) pokazala da je vakcina sigurna za decu stariju od 18 meseci. Polemisalo se o mogućnosti da vakcina isprovocira napad astme kod dece starosti od 0-18-34 meseci (Bergen 2004, Black 2004, Glezen 2004). Mora se imati u vidu da se ove vakcine ne koriste kod lica sa oštećenjem, smanjanjem imuniteta.

Preporuke za korišćenje

Indikacije

Ciljne grupe

Grupe koje imaju prvenstvo kao ciljen grupe za vakcinaciju protiv gripa je moguće zapamtiti na osnovu mnemonika - OZH-S (Musana 2004).

O – odjeljenja kao što su ustanove za negu hroničnih bolesnika ili ustanove za starija lica.

Z – verovatnoća prenosa na lica koje su u visokom riziku – zdravstveni radnici mogu preneti grip na pacijente, isto tako i drugi zaposleni u ustanovama u kojima žive lica koja su u visokom riziku i lica koja žive sa onima koji su u visokom riziku.

K – već postojeća obolenja kao što je diabetes, hronična obolenja srca i pluća, trudnoća, rak, imunodeficijencija, obolenja bubrega, primaoci transplantiranih organa i drugi.

S – starost >65 godina ili starost od 6-23 meseci

Rizik od gripa se linearno povećava od 50. godine starosti. Zbog toga neki insistiraju na vakcinisanju lica starosti između 50 i 60 godina. U istraživanju sprovedenom u Engleskoj u kojem su istraživali pridržavanje ovog principa o vakcinisanju ovih lica od strane medicinske profesije rezulta je bio ujednačeno distribuiran na obe strane (Joseph 2005). Vakcinacija lica starijih od 50 godina preporučuju u SAD. U Kanadi preporučuju vakcinisanje protiv gripa svima koji su stariji od 6 meseci.

U doba neposredne pretnje od pojave potencialne pandemije gripa pojavljuju se i druge ciljne grupe koje treba vakcinisati – bili su vakcinisani zaposleni u živinarstvu na Dalekom Istoku sa cilje sprečavanja infekcije sojevima humanog gripa. Vakcina ne štiti od ptičjeg gripa ali pomaže u sprečavanju istovremene dvostruke infekcije ukoliko bi se zarazili virusom ptičjeg gripa. Time se smanjuje mogućnost reasortiranja dva soja virusa koja se nađu u jednom humanom domaćinu. Zbog istog razloga se putnicima koji putuju u predele u kojima postoji ptičji grip savetuje da se vakcinišu protiv humanog gripa (Beigel 2005).

Uputstva

Svetska zdravstvena organizacija je dala preporuke o tome ko bi se morao vakcinisati protiv gripa (WHO 2005b-c, WHO 2005f):

- Stanovnici institucija za starija i za nesposobna lica.
- Starija lica koji su izvan institucija, lica sa hroničnim obolenjem srca ili pluća, metaboličkim ili obolenjima bubrega ili koja imaju imunodeficienciju.
- Sva lica starija od 6 meseci koja boluju od bilo kojeg od gore navedenih bolesti.
- Starija lica koja su iznad nacionalno definisane granice starosti u zavisnosti od toga da li imaju druge faktore rizika.
- Ostale grupe koje su određene na osnovu nacionalnih podataka i mogućnosti kao što su lica koja su u kontaktu sa licima u riziku, trudnice, zdravstveni radnici i ostali koji su na ključnim mestima u društvu, kao i deca starosti od 6-23 meseca.

Uputstva CDC su slična uz nekoliko dodataka (Harper 2004, CDC 2005) -

- Stanovnici ustanova za starija i lica i u ustanovama za dugorajnu negu
- Lica starosti 2-64 godina koja boluju od osnovnog hroničnog obolenja
- Sva deca starosti od 6-23 meseca
- Odrasla lica starosti >65 godina – visoki rizik
- Odrasla lica starosti >50 godina – preporučuje se
- Sve ženske osobe koje će biti noseće u toku sezone gripa
- Deca starosti od 6 meseci do 18 godina koja su na hroničnoj terapiji aspirinom
- Zdravstveni radnici zaposleni na neposrednom zbrinjavanju pacijenata
- Patronažne sestre i kućni kontakti sa decom starosti od 0-23 meseca

U Južnoj Africi imaju uputstva koja populaciju dele na 4 grupe koje treba vakcinisati (preuzeto iz Schoub 2005) -

- Kategorija 1 – Lica u riziku (t.j. rizik za nastanak komplikacija gripa)
 - sva lica starosti iznad 65 godina
 - lica sa hroničnim obolenjem pluća ili srca
 - lica sa imunosupresijom
 - trudnoća – žene, koje će tokom zimske sezone biti u II ili u III trimestru trudnoće. Vakcinacija je kontraindikovana u I trimestru.

- dec asa hroničnim plućnim ili oboljenjem srca kao i dec asa imunosupresijom. Deca na terapiji aspirinom moraju se vakcinisati zbog rizika Reyeovog sindroma.
- Kategorija 2 – Kontakti lica koja su u visokom riziku– zdravstveni radnici, lica koja rade na nezi starijih lica i pacienata sa visokim rizikom, lica koja žive zajedno sa licima u visokom riziku.
- Kategorija 3 – Vakcinacija zbog rasnog mesta.
- Kategorija 4 – Individualna-lična zaštita.

Australijska uputstva (Hall 2002) -

- svako iznad 65 godina starosti
- Aboridžini i narod sa ostrva Torres Strait Islander starija od 50 godina
- deca starija od 6 meseci sa hroničnim oboljenjem koje je u poslednjih godinu dana zahtevalo redovnu zdravstvenu kontrolu ili hospitalizaciju
- lica starija od 6 meseci sa hroničnim oboljenjem pluća ili cirkulacije (izuzev astme)
- stanovnici domova za starija lica i institucija za dugotrajnu zdravstvenu negu
- deca i adolescenti od 6 meseci do 18 godina starosti koji su dugotrajnoj terapiji aspirinom (jer ih aspirin stavlja u rizik od obolevanja od Reyeovog sindroma u slučaju pojave febrilnosti)
- zdravstveni i drugi radnici koji zbrinjavaju gore navedene grupe.
- Ostale grupe koje treba uzeti u obzir za vakcinisanje su trudnice, putnici i lica sa HIV infekcijom.

Većina država ima slična uputstva. Kanauprkos tome da ima slična uputstva za prioritetne grupe, aktivno promoviše vakcinaciju svih ostalih stanovnika starijih od 6 meseci (Orr 2004).

Ukoliko dođe do pandemije verovatno je da će se ove preporuke raširiti na svo stanovništvo. Međutim tada će najveći prioritet imati zdravstveno oseblje kao i policija i vojska.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za vakcinaciju protiv gripa su sledeće:

- alergija na jaja – vakcine su proizvedene na jajima i iako vrlo retko ipak je moguća pojava teške alergijske reakcije kao što je anafilaksija.
- akutno febrilno oboljenje – vakcinaciju treba odložiti. Blaga oboljenja kao što je blaga infekcija gornjih respiratornih organa ili alergijski rinitis nisu kontraindikacije za vakcinaciju.
- I trimestar trudnoće je u prošlosti bio kontraindikacija. Međutim ACIP je 2004. godine svoje preporuke izmenio i važeća uputstva kažu da se trudnice mogu vakcinisati u bilo kojem trimestru trudnoće (Bettes 2005, Harper 2004).
- preboleli Guillain-Barré sindrom je u prošlosti smatran kontraindikacijom. Sada to više nije ukoliko se vakcinacija vrši inaktiviranim vakcinom. (Fleming 2005).

Kontraindikacije za vakcinaciju živom atenuisanom vakcinom (Medimmune 2005):

- starost <5 ili >65 godina.
- lica sa imunodeficijencijom– korišćenje žive atenuisane vakcine je kontraindikovano, umesto toga koristi se inaktivirana vakcina. Potreban je oprez prilikom vakcinacije lica koja mogu da dođu u kontakt sa licima sa imunodeficijencijom jer je to dovelo do sporova 2004. godine kada je su bile količine vakcine ograničene (Manion 2005). HIV-inficirana lica u ranim godinama infekcije mogu i da nemaju značajnu imunosupresiju i prihvaćeno je da se kod njih mogu koristiti održene žive atenuisane vakcine kao što je vakcina protiv morbila i protiv varičele. Postoji vrlo malo informacija o korišćenju žive atenuisane vakcine

kod HIV-inficiranih lica. Na osnovu do sada poznatog ova vakcina je bezbedna za odrasla lica koja su po CDC u klasi A1-2 i za decu koja su po CDC u klasi N1-2 ili A1-2, t.j. bez simptoma su ili imaju blage simptome i kod odraslih koji imaju broj ćelija CD4 veći od 200/ μ l (King 2000, King 2001). Obe studije zaključuju da nepažljiva vakcinacija ili ekspaniranost atenuisanom virusu ima vrlo malu verovatnoću da rezultira u značajne neželjene efekte. Ipak se naglašava da je studijom bio obuhvaćen mali broj pacijenata i dok ne bude dovoljno podataka treba biti izuzetno oprezan.

- sindrom Guillain-Barré u anamnezi.
- deca mlađa od 18 godina koja su na terapiji aspirinom ne smeju se vakcinisati živom vakcinom zbog opasnosti od Reyeovog sindroma. Treba ih vakcinisati inaktivisanom vakcinom.
- pored toga,
 - još nije utvrđena bezbednost vakcine kod astmatika i kod pacijenata sa postojećim obolenjima koja ih stavljaju u rizik infekcije divljim tipom virusa gripa.
 - nije još utvrđena bezbednost vakcine u vezi sa teratogenošću i njenog izlučivanja mlekom kod trudnica koje treba vakcinisati inaktiviranom vakcinom.
 - parenteralna aplikacija vakcine je kontraindikovana – pravilni način aplikacije vakcine je preko nosne sluzokože pomoću spreja za nos.
 - treba izbegavati vakcinaciju drugim vakcinama– unutar 4 nedelje pre ili posle žive vakcine i unutar 2 tednov pre ili posle inaktivisane vakcine.

Doziranje/korišćenje

Inaktivisana vakcina

Deca

- starost od 6-35 meseci- 0.25 ml u anterolateralni deo butine (u deltoidni predeo samo ukoliko postoji dovoljno mišićne mase)
- starost 3-8 godina - 0.5 ml u u anterolateralni deo butine (v deltoidni predeo kao i gore)

Odrasli

- od 9 godina i stariji - 0.5 ml u deltoidni mišić

Živa atenuisana vakcina

Deca (od 5-8 godina starosti)

- I vakcinacija - 2 doze, razmak 60 dana
- ranije vakcinisani - 1 doza u sezoni

Odrasli (od 9-49 godina starosti)

- 1 doza u sezoni

Proizvođači i proizvodi

Na spletu je moguće naći spletnu stranu FDA, adresa:
<http://www.fda.gov/cber/flu/flu.htm>

Tabela 2 sadrži informacije o nekim dostupnim vakcinama protiv gripa zajedno sa linkovima sa FDA.

Tabela 2. Vakcine protiv gripa i proizvođači.

Proizvođač	Zaštićeni naziv	FDA strana	Pakovanja
Sanofi Pasteur	Fluzone	Link	Link
	Fluzone – brez konzervansa		Link
	Inaktivisana vakcina protiv gripa (Split Virion) BP		Link
	Inaktivisana vakcina protiv gripa (Split Virion) za decu		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 jedina živa atenuisano vakcina protiv gripa. Sve ostale vakcine su inaktivisane vakcine.

Strategije za korišćenje u slučaju ograničenih količina vakcine protiv gripa

Metode štednje antigena

Bilo je istraženo više metoda za smanjenje količine antigena u dozama vakcine. Najvažnije su korišćenje adjuvanasa i korišćenje dela imunog sistema za izazivanje imunog odgovora – dendritičnih ćelija.

Adjuvansi se koriste u brojnim sadašnjim vakcinama kao što je vakcina /difterija/tetanus/pertusis (DtaP) i *Haemophilus influenzae* (Hib). Primeri adjuvanasa su aluminijum (kombinacija aluminijumskih jedinjenja), lipozomi, emulzije kao što je MF59, kapsularni proteini *Neisseria meningitidis*, imunostimulacioni kompleksi (ISCOMs) i interleukin-2. Deluju tako da izmene imuni odgovor na vakcinu takoda je moguće dati manju dozu i zadržati zadovoljavajući zaštitni odgovor (Couch 1997, Langley 2005, Potter 2004).

Dendritične ćelije je moguće koristiti takoda vakcinu aplikuje intradermalno jer one aktiviraju odgovor T-ćelija kao i od T-ćelija zavisnog stvaranja antitela (La Montagne 2004, Steinman 2002). Vakcinacija intradermalnim putem se koristi kod vakcina protiv hepatitisa B i protiv besnila. Nedavno je ovaj način istraživan sa značajnim uspehom i sa vakcinom protiv gripa (i u studiji iz 1948. godine (Weller 2005)). Intradermalno je bilo aplikovano 40%, 20% i 10% standardne intramuskularne doze koja sadrži 15µg antigena i to je dovelo do odgovora koji je sličan odgovoru koji nastane posle pune doze aplikovane intramuskularno (Belshe 2004, Cooper 2004, Kenney 2004). Iako su to bili zaštitni titrovi antitela ti nivoi ne traju tako dugo kao što je to posle intramuskularne aplikacije vakcine. Lica starija od 60 godina izgleda da imaju slabiji imuni odgovor posle intradermalne aplikacije vakcine, verovatno da je bolje toj grupi vakcinu aplikovati intramuskularno (Belshe 2004). Za sada nije razjašnjen odnos doza-odgovor za intradermalni i intramuskularni način aplikacije vakcine (Kilbourne 2005). To bi trebalo da razjasne buduća istraživanja. Jedna od prepreka je u tome što su lokalne reakcije jače, bolnije, prati ih veći otok i crvenilo ali su još uvek u granicama blagih reakcija.

Metode racionalizovanja i sporovi u vezi sa time

U slučaju nestašice vakcine kao što se to dogodilo u sezoni gripa 2004./5. godine, kao i u slučaju pandemije biće potrebno dati prioritet u vakcinaciji nekih lica kao što su zaposleni u zdravstvu i zaposleni u živinskoj industriji kao i licima koje su neposredno eksponirane zarazi. Rukovodioci su i u prošlosti kao što će i u budućnosti odlučivati grupe koje je neophodno vakcinisati sa ciljem da se obezbedi maksimalno funkcionisanje vitalnih službi. Za to vreme će druge grupe pričekati dok ne bude na rasplaganju više vakcine (MacReady 2005, Treanor 2004). U slučaju pandemije to bi moglo predstavljati problem međutim nedavna iskustva sa nestašicom 2004./5. godine su pokazala da se taj problem rešavao na zadovoljavajući način (Lee 2004). U nekoliko slučajeva su kompanije kupile vakcinu i zbog toga su porodični lekari i javnozdravstvene službe ostale bez vakcine (MacReady 2005). U Velikoj Britaniji se debatovalo o tome, ukoliko Veliku Britaniju pogodi ptičji grip, ko treba među prvima da bude vakcinisan vakcinom koja će sadržavati pandemijski soj H5N1 – zdravstveni radnici ili radnici u živinskoj industriji (Day 2005).

Pandemijska vakcina

Namena ovog dela teksta je da bude obuhvatni izvor podataka o razvoju vakcine protiv ptičjeg gripa. To je područje koje se vrlo brzo razvija i dostignuća će verovatno izmeniti profil vakcinologije gripa kao i vakcinologije uopšte. U narednih 10 godina ćemo se verovatno setiti vakcina koje su dana u upotrebi i o njima ćemo misliti da su primitivne. Detalji i pomaci koje ovde navodimo biće već sutra zastareli. Daćemo samo pregled sadašnjih pravaca i problema sa kojima se srećemo kao i kuda ćemo stići u bliskoj budućnosti.

Razvoj

Kao što smo videli vakcinacija protiv gripa je odlučujuće oružje za borbu protiv sezonskog gripa ali isto tako i protiv pandemije koja može da se pojavi sutra, sledeće godine ili tek za deset godina. Na to se moramo pripremiti već sada.

Svetska zdravstvena organizacija saraduje da rukovodstvima država i sa proizvođačima vakcina celog sveta pripremajući se za pandemiju od koje su strahovanja nastala zbog sadašnjeg ptičjeg gripa H5N1 (WHO 2005g).

Iako se radi o neprekidnom procesu prvi sojevi H5 ptičjeg gripa kao što je A/Duck/Singapore/97 (H5N3) već su bili identifikovani za korišćenje u razvoju vakcine (Stephenson 2005). Treba napomenuti da pažnja nije usmerena samo na sojeve H5 – ne ignorišu se ni sojevi - H2, H6, H7 i H9 iako su među humanim virusima bili otkriveni samo virusi H1, H2, H3, N1 i N2 (Kilbourne 1997).

Najhitnije nam je potrebno da ostvarimo a) zalihe lekova protiv gripa, b) vakcinu koja se poklapa sa pandemijskim sojem, c) brzo testiranje i odobrenje za korišćenje ovakve vakcine i d) kapaciteti za masovnu proizvodnju dovoljnih količina vakcine da se svetu obezbedi dobra odbrana. Za sada je sve na samim počecima.

Da bi stvorili odgovarajuću vakcinu potrebno je da poznajemo pandemijski soj. Dok pandemija ne počne nećemo sa sigurnošću znati koji će soj biti pandemijski. Sadašnje aktivnosti se sastoje od rada na brojnim sojevima, većinom sojevima H5 jer oni pokazuju da su najverovatnije oni inicijalni.

Potrebno je u potpunosti razviti tehnologiju za brzi razvoj takve vakcine. Za sada postoji više metoda koje su bile korišćene za razvoj kandidatskih vakcina.

- Sistemi kultura tkiva Vero ćelija ili ali linija ćelija MDCK su u razvoju i oni će povećati proizvodne mogućnosti. Ćelije je moguće kultivisati na mikro nosačima – staklenim ležištima – da se time dobiju podloge za kultivisanje velikog kapaciteta (Osterholm 2005). Međutim za to je potrebno više godina, pored toga zahteva velike troškove (Fedson 2005).
- Reverzna genetika je bila korišćena za oblikovanje vakcina kandidata – npr., iz laboratorijskog soja H5N1 su bili odstranjeni geni virulencije. Atenuisanje virulencije virusa je vrlo značajno zbog visokog morbiditeta koji uzrokuje sadašnji visoko patogeni soj virusa ptičjeg gripa H5N1 koji još nije ni ušao u humane domaćine. Iako sadašnja stopa mortaliteta kod ljudi ne mora obavezno da odražava stopu mortaliteta u eventualnoj pandemiji pažnja se mora posvetiti patogenosti sadašnjeg soja H5N1 pre nego što ovaj bude upotrebljen u vakcini.
- U toku razvoja su plazmidski sistemi – ima ih više a drugi su opisani u naučnoj literaturi. Generički virus gripa A ima 6 gena u obliku plazmida i kada bude identifikovan pandemijski soj on će biti skladište HA i NA gena. Razvoj DNA vakcine sporo napreduje i ima ograničeni uspeh.
- Apatogeni H5N3 sa adjuvansom je već testiran- imuni odgovor će biti samo protiv H5 ali je važan aspekt korišćenje atenuisanog soja (Horimoto 2001).
- razmatran je bio i živi atenuisani na hladnoću adaptirani virus. On će možda otvoriti više mogućnosti za potencijalno reasortiranje ali će biti potrebno mnogo više vremena za dokazivanje bezbednosti njegovog korišćenja u određenim populacijama kao što su starije osobe i deca.
- Već postoji inaktivisana H5N2 vakcina za živinu i izgleda da ona štiti od soja H5N1 iz 2002. i iz 2004. godine ali se očekuje da vakcine za ljude budu bolje usklađene od vakcina za živinu. (Lipatov 2004).

Mock – vakcine

SZO od proizvođača i od naučnika zahteva da otpočnu sa razvojem novih vakcina na osnovu sojeva koji su možda srodni eventualnom pandemijskom soju. Cilj je da se obezbedi da kada dođe vreme za to da vakcina bude brzo proizvedena, brzo testirana i da se brzo provereni njena bezbednost, imunogenost i njeni zaštitni kvaliteti. Ove vakcine verovatno nikada neće biti upotrebljene. Na njihovom razvoju se radi dokazivanja da su principi proizvodnje vakcine protiv pandemijskog soja u skladu sa potrebnim zahtevima, da je upotrebljena tehnologija proizvodnje proverena i usklađena sa proizvodnjom pređašnjih vakcina – otuda i naziv "mock – lažno, imitirajuća vakcina". Značajan aspekt ovoga je razvoj već dokazanih vakcina za koje nije potrebno sprovođenje dugotrajnih studija pre nego što ih se da na tržište. Moraju da sadrže virusne antigene kojima ranije ljudi nisu bili eksponirani kao što su antigeni H5N1 a proizvođači moraju na njima da

izvedu kliničke eksperimente u cilju utvrđivanja imunogenosti, doze i bezbednosti, na koncu mora da se dobije i dozvola za njihovo korišćenje i to pod jednako strogim kriterijumima koji važe za sve ostale vakcine.

Danas je važeći ubrzani sistem za inaktivisanu vakcinu protiv humanog gripa za sezonsku namenu. Celokupni proces od identifikacije sojeva koje treba upotrebiti za do aplikacije vakcine u ambulanti traje od 6-8 meseci jer je vakcina već dokazana – sistem proizvodnje je uspostavljen i pre nego što se pusti na korišćenje treba da se provere samo određeni aspekti. Isti takav sistem treba da se koristi za vakcinu protiv pandemijskog soja (Fedson 2005, WHO 2004a-b).

Proivodni kapaciteti

U idealnim uslovima potrebno je 12 milijardi doza monovalentne vakcine, za aplikaciju po 2 doze vakcine svakom živom čoveku na svetu.

Realno gledano toliko vakcine nemamo. Sadašnji svetski kapaciteti za proizvodnju vakcine iznose 300 miliona doza trivalentne vakcine godišnje. To odgovara ukupno 900 milijna doza monovalentne vakcine, ukoliko bi celokupni proizvodni kapaciteti bili korišćeni za proizvodnju pandemiske vakcine. Imajući u vidu činjenicu da treba dati 2 doze vakcine sadašnji kapaciteti obezbeđuju vakcinu za samo 450 miliona ljudi. Ovu situaciju komplikuje još i činjenica da još nije poznata ni doza antigena koju treba uključiti u vakcinu. Ipak istraživanja pokazuju da će doza biti veće nego što je to u dosadašnjim vakcinama protiv humanog gripa (Fedson 2005).

Nestašica vakcine u svetu poznata je još od ranije – nedavna sezona gripa u zimskoj sezoni 2004./5. godine kao i u toku 1968. Poreg toga brojne države nemaju vlastite proizvodne i biće zavisne od država koje ih imaju. Da li će ove države biti u stanju da da dele zalihe vakcine?

Tranzicija

Osterholm je postacio pitanje (Osterholm 2005), "Šta će biti ako se pandemija pojavi..."

- noćas
- tokom godine
- u 10 godina

Časopid The New England Journal of Medicine je objavio intervju sa Dr Osterholmom, koji je moguće saslušati ili snimiti na: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839/DC1>

Ukoliko se pandemija pojavi sada moraćemo da se oslonimo na mere bez vakcinacije najmanje u prvih 6 meseci pandemije. Čak i tada proizvedena količina vakcine neće biti dovoljna i biće neophodno da se uvede naka vrsta racionalizacije ili sistem trijaže. Proizvodnja vakcine i lekova će kasnije morati da se postupno povećava i kasniće što kratkoročno gledano nije bitno. Svetski sistem zdravstva mora da pripremi dobre planove delovanja ca ciljem da bude u stanju da izvede distribuciju vakcine kada ova bude na raspoloženju. Sada se ocenjuje da neće biti u stanju da sprovede distribuciju vakcine i vakcinaciju bez obzira na to da će delovati pod uslovima povećanog pritiska zbog pandemije. Vakcine će bit dostupne tek za drugi talas pandemije koji ima tendenciju većeg mortaliteta od prvog talasa.

Ukoliko se pandemija pojavi kroz nekoliko godina postoji verovatnoća da ćemo već imati neka iskustva u razvoju mock vakcina koja mogu relativno brzo da se proizvedu korišćenjem različite tehnologije koja je danas još uvek u fazi ispitivanja. Još uvek će postojati kašnjenje i verovatno da će postojati nestašica vakcine što će zahtevati racionalizaciju.

Ne zanmo kada će se pandemija pojaviti – međutim odsudno je da sa pripremamam otpočnemo već sada. Ukoliko pandemija zakasni nakoliko godina mogli bi da obezbedimo veće kapacitete za proizvodnju potrebne vakcine i time umanjimo katastrofalne posledice.

Rešenja

SZO preporučuje različite strategije za rešavanje navedeni problema (WHO 2005d), ostvaruje saradnju sa vladama, sa naučnicima, sa proizvođačima lekova i vakcina kao i sa drugima u cilju iznalaženja rešenja.

Strategije za ubrzanje razvoja pandemične vakcine

Skraćivanje vremenskog perioda od pojave pandemijskog virusa do početka komercijalne proizvodnje vakcine

1. Neophodno je napraviti kandidate vakcina koje su "slične pandemijskom soju " i otpočeti i sprovoditi eksperimente. Za to će biti potrebno sastavljanje centralizovanog tima za evaluaciju koji će pregledati rezultate istraživanja i koji će dati dozvolu za korišćenje vakcine. Neće biti izvodljivo da svaka država sa vlastitim timom posebno sprovodi istraživanja svakog leka. Vakcinu treba uvesti u upotrebu pomoću "mock " eksperimenata da se na taj način proces ubrza kao što je to sa sadašnjom vakcinom protiv gripa. Posle toga je potrebno sprovođenje samo kratkotrajnih ispitivanja kojima se proverava imunogenost i bezbednost vakcine.
2. Neophodno je da se u celom svetu poveća proizvodnja vakcine – npr., sa prelaskom na vakcine iz iz kultura tkiva. Drugi važan način za poboljšavanje proizvodnje povećanje korišćenja – potrošnje vakcine. Veća potrošnja sadašnje vakcine će smanjiti teret sadašnjeg obolevanja od gripa. Sprečiće se reasotriranje kod ljudi koji su istovremeno inficirani sa dva soja virusa. Ujedno će se time omogućiti proširivanje proizvodnih kapaciteta.

Povećanje efikasnosti vakcine

1. Neophodno je temeljito istražiti metode štednje antigena kao što se ostvaruje intradermalnom aplikacijom jer one omogućavaju potencijalnu štednju antigena - 15µg antigena (po soju) u sadašnjim vakcinama bi moglo značajno da se smanji. Kad bi mogli koristiti 1/8 doze naših sadašnjih 900 miliona monovalentnih doza bi se povećale na 7,2 milijardi doza – i imali bi vakcine za 3,6 milijardi ljudi a to je više od polovine stanovnika sveta (Fedson 2005).
2. Neophodna je evaluacija adjuvanasa – ukoliko je moguće izmeniti imunogenost biće nam potrebno manje antigena za postizanje zaštitnog imunog odgovora.
3. Neophodno je razvijanje i testiranje u kliničkim eksperimentima Mock-vakcina, da time utvrdimo najmanju moguću potrebnu dozu antigena i najbolju shemu vakcinacije (Fedson 2005, Kilbourne 2005).
4. Neophodno je da se radi na razvoju novih tehnologija za proizvodnju vakcina npr. reverzna genetika, znanja o epitopima kod virusa gripa, da se omogućí oblikovanje još efikasnijih vakcina.

Polemike

Potrebno je razrešavanje brojnih sporova koji se odnose na razvoj nove vakcine protiv gripa (Fedson 2005, Osterholm 2005).

Finansijski – neophodno je istražiti i razrešiti sve pravne probleme u vezi sa postojećim patentima za metode kultivacije virusa na kulturama tkiva koje počivaju na plazmidima. Da li će vlasnici intelektualne svojine imati neke koristi? Neophodno je stvarati mock-vakcine koje verovatno neće biti nikada prodane ni upotrebljene. Ko će finansirati taj rad?

Racionalisanje- u slučaju nestašice vakcine biće neophodno da se najpre vakcinišu grupe koje su u najvećem riziku zajedno sa grupama koje su na prvoj borbenoj liniji borbe sa pandemijom. U tom slučaju će biti neohodno da se revidira definicija "visoko rizične grupe" – da li će obuhvatati npr. decu? Ko će biti prvi vakcinisan – u Velikoj Britaniji već postoje tenzije u vezi sa tim pitanjem: uzgajivači živine ili zdravstveni radnici? (Day 2005)

Mora se obezbediti pravedan stav – države koje nemaju vlastitu proizvodnju vakcine, siromašne države i države u razvoju će hteti da imaju svoj udeo u snabdevenosti vakcinom.

Pitanja odgovornosti – zbog povećane vakcinacije sadašnjim vakcinama moramo paziti na odgovornost. Više država iam zakonodavstvo koje oraničava i/ili štiti određenu odgovornost proizvođača vakcina – podrška takvom zakonodavstvu proizvođačima vakcina daje više slobode na području razvoja novih vakcina i povećava snabdevenost sa sadašnjim vakcinama. Ovakvo zakonodavstvo će biti vrlo značajno kada dođe vreme za brzo uvođenje pandemijske vakcine u opštu upotrebu.

Organizovanje

Barnett koristi Haddonovo matricu za prikazivanje vrsta planova koje je potrebno da se pripreme u različitim fazama pandemije od pre-pandemijske do post-pandemijske (Barnett 2005).

U tom procesu će SZO imati važnu ulogu. Tako je 2001. godine sastavljen Globalni potsetnik za nadzor i savladavanje gripa (Global Agenda for Influenza Surveillance and Control was established (Webby 2003, Stohr 2005)). Zadatak je postupno povećavanje naših potencijala za nadzor sa ciljem što bolje otkrivanje pandemije i a do tada pripremljenost za sezone običnog gripa. Zadatak jhe povećavanje našeg znanja o gripu i povećavanje prihvatanja vakcinacije i korišćenje vakcine u cilju priprema za pandemiju (WHO 2005j).

SZO mora isto tako da bude vodeći faktor u vezi sa problemima sposobnosti za predviđanje, zakonodavstvom i sa stimulisanjem dostupnosti vakcine kao i potrebnih istraživanja neophodnih za postizanje postavljenih ciljeva. Mora pružati pomoć prilikom rešavanja problema finansiranja, patenata i intelektualnog vlasništva, nepristranosti prema državama u razvoju i prema državama koje ne proizvode vakcinu, racionisanju vakcine kada snabdevanje ne pokriva zahtevane potrebe za populaciju koja broji preko 6 milijardi ljudi.

Idealni svet - 2025

"Naš cilj mora biti razvoj vakcine koja bazira na kulturi tkiva koja obuhvata antigene prisutne u svim podtipovima virusa gripa tako da se vakcina ne menja svake godine i da takva vakcina bude dostupna celokupnom stanovništvu sveta. U toku pandemije je neophodan međunarosni pristup javnim fondovima koji će obezbediti finansijska sredstva za neophodna širenja proizvodnih kapaciteta." (Osterholm 2005)

Literatura

Korisni materijali za slušanje i za čitanje

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 izvori za čitanje

- 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/influenza/en/index.html>
- World Health Organisation (WHO). Epidemic and Pandemic Alert and Response Avian Influenza. http://www.who.int/csr/disease/avian_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.uchicago.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/mmwrhtml/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/flu/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, O'Riordan 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>