

# واکسن‌های آنفلونزای پاندمیک نوع A «H1N1» ۲۰۰۹ اتحادیه اروپا

ترجمه: رضا بهمن‌دار

دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

## خلاصه

واکسن‌های پاندمیک چهار تولید کننده، هم‌اکنون در اتحادیه اروپا (EU) برای استفاده در دسترس است. استفاده از این واکسن موجب حفاظت فرد و کاهش نیاز به خدمات بهداشتی و درمانی بیشتر می‌شود. اکثر افرادی که به بیماری شدید مبتلا می‌شوند، از گروه‌های پرخطر محسوب می‌گردند که بهترین استراتژی بنا بر پیشنهاد کمیته امنیت سلامت اتحادیه اروپا، اولویت واکسیناسیون در افراد بالغ و کودکان دارای بیماری‌های مزمن، زنان باردار و کارکنان بهداشت و درمان خواهد بود. سوش واکسن در تمام واکسن‌های موجود جهان، بر پایه همان آنفلونزا/A/کالیفرنیا/۲۰۰۹/۷ ایجاد شده است اما واکسن‌ها از نظر قدرت تکثیر ویروس، آماده‌سازی آنتی‌زن، نوع آنتی‌زن و این که آیا همراه با ادجوان است یا خیر، با یکدیگر تفاوت دارند. واکسن‌های آنفلونزا سایقه ایمنی‌زایی خوبی دارند و بی‌خطری آن‌ها باعث شده که در تولید هیچ یک خلی وارد نگردد، با این حال در زمان نظارت و تجزیه و تحلیل پس از فروش روش‌های خاص شناسایی و بررسی دقیق اثرات جانبی قابل توجه طراحی شده است. رساندن واکسن‌ها به گروه‌های پرخطر در مراکزی که بیماری‌های مزمن توسط مراکز بهداشتی و درمانی به راحتی قابل شناسایی نمی‌باشند، قطعاً همراه با مشکلاتی خواهد بود. توجه زیاد اعضای اروپایی برای تولید بیشتر و در اختیار گذاشتن واکسن برای سایر کشورهای غیر اروپایی، انجام شده است.

ادجوانات هستند یا نه، متفاوت هستند (جدول ۱).

سوش واکسن‌های پاندمیک تولید شده در جهان، بر پایه‌ی ویروس آنفولانزای نوع A/کالیفرنیا/۷/۲۰۰۹ (H1N1) اولیه جداسازی شده یا سوش نوآرایی شده آنفولانزای نوع A (H1N1) با رشد سریع (PR8)، که به شبه آنفولانزای نوع A/کالیفرنیا/۷/۲۰۰۹ معروف است، می‌باشد.

سازمان بهداشت جهانی از زمان تولید واکسن‌های آنفولانزای مرغی، تولید کنندگان را به تولید واکسن‌های همراه با ادجوانات تشویق می‌کند. این کلمه از لغت لاتین «adjuvans» به معنی کمک کردن، گرفته شده است. در واکسن‌های آنفولانزا ادجوانات‌ها می‌توانند دوز آنتی‌ژنی مورد نیاز جهت ایجاد پاسخ ایمونولوژیک همسان را کاهش و قدرت واکسن در ایجاد حفاظت طولانی مدت مناسب و پوشش بسیاری از آنتی‌ژن‌های تغییر یافته را، بهبود ببخشنند. ادجوانات‌ها با طولانی‌کردن زمان ارایه به سیستم ایمنی و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن موجب تحریک سیگنال‌های ایمنی و تقویت پاسخ ایمنی می‌شوند.

در سه نوع از واکسن‌های پاندمیک حاوی ادجوانات، ادجوانات‌های روغن در آب (بر پایه‌ی squalens) و ادجوانات آلومینیوم فسفات موجب کاهش حجم هماگلوبتینین هر دوز واکسن در مقایسه با واکسن آنفولانزای فصلی می‌شود (جدول ۱). سکوالن یک محصول بینایی‌ناحص از متابولیسم داخلی کلسترول و قسمتی از غشای سلول‌های انسانی است. این ترکیب در روغن کبد ماهی و روغن گیاهی (۷۰٪ درصد در روغن زیتون) نیز پیدا شده است. حدود ۶۰-۸۰٪ درصد

## ■ مقدمه

هم‌اکنون واکسن‌های تولیدی چهار شرکت جهت ایمنی علیه آنفولانزای پاندمیک نوع A (H1N1) ۲۰۰۹ در دسترس است. مکانیسم سه نوع واکسن توسط آژانس پزشکی اتحادیه اروپا (EMA) به منظور استفاده در کشورهای عضو اتحادیه اروپا مورد تایید قرار گرفته است و چهارمین واکسن نیز اخیراً توسط آژانس نظارت ملی مجارستان مجوز استفاده در مجارستان را گرفته است (جدول ۱). واکسیناسیون در اروپا، کشورهای اسکاندیناوی و مجارستان شروع شده و به زودی در سایر کشورهای عضو اتحادیه اروپا آغاز می‌گردد. در چند هفته اخیر این واکسن‌ها مجوز استفاده در چین استرالیا و ایالات متحده را گرفتند تا واکسیناسیون در این کشورها نیز آغاز شود.

واکسن‌های جدید اثرات مهمی در کاهش آثار امواج همه‌گیری در اروپا خواهند داشت، هر چند که به منظور جلوگیری از سرایت در جمعیت‌ها بسیار دیر و در مقادیر محدودی در اختیار قرار گرفته‌اند. استراتژی واکسیناسیون در اروپا جهت حفاظت افراد آسیب‌پذیر است. مصرف واکسن‌های آنفولانزای پاندمیک، بستگی به دیدگاه عموم جامعه مخصوصاً گروه پرخطر اعلام شده توسط کمیته امنیتی بهداشت جامعه اروپا (HSC)، و سیستم هشدارها و اقدامات اولیه (EWRS) دارد.

## ■ ترکیب واکسن

ترکیب واکسن‌های مجاز تولید شده اروپایی به مقدار زیاد از نظر تکثیر ویروس، آماده‌سازی آنتی‌ژن، محتوای آنتی‌ژنی و این که آیا واحد

WHO و FAO در زمینه افزودنی‌های غذایی (JECFA)، مقدار جذب هفتگی قابل تحمل مตیل جیوه را  $6/1$  میکروگرم به ازای هر کیلوگرم اعلام کرده است. دانستن این موضوع که جیوه به اشکال مختلف: عنصری، معدنی و آلی وجود دارد و با توجه به توصیه‌های لازم برای کاهش مصرف محصولات غذایی حاوی جیوه، دوز کامل تیومرسال به کار رفته در تعدادی از واکسن‌های پاندمیک به گونه‌ای تنظیم شده که افراد واکسینه شده، احتمال مسمومیت با جیوه کمتری داشته باشند.

### ■ مصنویت‌زایی ایجاد شده

گزارش‌های اولیه در مورد مصنویت واکسن‌های پاندمیک واجد و فاقد ادجوانات چند شرکت نشان می‌دهد که یک دوز منفرد از واکسن می‌تواند یک پاسخ ایمنی خوب و غیر منتظره را فراهم کند. خوشبختانه سوش واکسن خیلی ایمونوژنیک است و با احتمال زیاد می‌تواند در بسیاری از افراد، ایمنی سریعی فراهم کند. داده‌های مصنویت‌زایی حاصل از آزمایش‌های بالینی استفاده از واکسن‌های مجاز اروپا، به زودی در دسترس قرار خواهد گرفت و احتمالاً کمیته تولید داروی انسانی (CHMP) در EMEA، توصیه‌های لازم برای همه یا گروه‌های سنی خاص را در نظر خواهد گرفت.

ایمنی در افراد واکسینه شده پیوسته و طولانی مدت است و اگر با مصرف یک دوز، پاسخ ایمنی پایداری فراهم شود، دوز بیشتر واکسن برای جمعیتی که تاکنون دوز واکسن را دریافت نکرده‌اند در دسترس خواهد بود. با این حال براساس تجربیات قبلی، برای ایجاد یک پاسخ ایمنی طولانی

سکوالن‌ها در دستگاه گوارش جذب می‌شوند. این ترکیب از کبد کوسه جدا گشته است. در حال حاضر تجربه زیادی در زمینه استفاده از این ترکیبات در واکسن‌های انسانی وجود ندارد. با توجه به بیش از ۷۰ مورد آزمایش‌های بالینی با ادجوانات‌های حاوی سکوالن، هیچ نگرانی بالینی مهمی وجود ندارد. واکسن آنفلاتزای حاوی ادجوانات MF59، Fluad در سال ۱۹۹۷ به میزان بیش از ۴۰ میلیون دوز توزیع شد. ادجوانات AS03 شامل دو روغن سکوالن و آلفا - دی ال - توکوفرول (ویتامین E) است که هر دو دارای خاصیت تحریک‌کننده سیستم ایمنی هستند. آلفا - دی ال - توکوفرول یک ماده مخذنی است که انسان به‌طور روزانه به  $20\text{--}30$  میلی‌گرم AS03 و MF59 (ادجوانات با پایه سکوالن) واکنش‌های موضعی و سیستمیک (تا سه روز پس از واکسیناسیون) از خود نشان داده‌اند. ادجوانات آلومینیوم فسفات به‌طور گسترده در  $5\text{--}6$  دهه گذشته مورد استفاده قرار گرفته است (جدول ۱).

سه نوع از واکسن‌های پاندمیک حاوی تیومرسال سالیسیلات هستند (اتیل جیوه، شامل  $6/49$  درصد جیوه در هر وزن). استفاده طولانی مدت از نگهدارنده حاوی جیوه مستلزم فراهم آوردن شرایط استریل در زمان تولید و شکل قابل تزریق نهایی واکسن‌ها می‌باشد. واکسن‌های پاندمیک حاوی تیومرسال، در غلظت‌های از  $5$  تا  $50$  میکروگرم در هر دوز موجود است (جدول ۲). جیوه عموماً به عنوان یک آلانینه محیطی در غذاها، مخصوصاً در ماهی و غذاهای دریابی یافت شده و اصولاً به شکل مตیل جیوه است. کمیته اختصاصی مشترک

جدول ۱- واکسن‌های ضد آنفلوآنزای نوع A (H1N1) در دسترس اتحادیه اروپا (اکتبر ۲۰۰۹)

نام توپید کننده نام واکسن	شكل توپید	محیط	میزان همانگوئی‌بین	امولسیون	ادخوانات	تعارف دوزها
Baxter Celvapan	فال نشده، ویروس‌های نوع وحشی کالیفیرنیا /۲۰۰۹/۰۲۰	کشت	۵/۷ میکروگرم	سلولی	ناراد	آفراد بالای شش ماه مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری
GSK Pandemrix	فال نشده، آنفلوآنزای ناسازگار طبقه‌بندی شده سوش شبه ویروس نوع کالیفیرنیا /۲۰۰۹/۰۲۰	کشت	۳/۷ میکروگرم به ازی هر دوز بزرگسال ۱/۸۷۵ میکروگرم به ازی هر دوز کودکان	در تخم مرغ	AS03	افراد بالای ۰ سال ۲ مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری افراد بین شش ماه تا ۹ سال ۲ مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری
Novartis Focetria	فال نشده، آنتی‌ژن‌های سطحی آنفلوآنزا (هم‌اکتوپتین و فروپامینپیاز) طبقه‌بندی شده، سوش شبه ویروس نوع کالیفیرنیا /۲۰۰۹/۰۲۰	کشت	۵/۷ میکروگرم	در تخم مرغ	MF59	افراد بالای شش ماه ۲ مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری
Fluval P Omnivest	فال نشده، ویروس کامل سوش شبه ویروس نوع کالیفیرنیا /۲۰۰۹/۰۲۰	کشت	۴ میکروگرم برای بزرگسالان و نوجوانان بالای ۱۲ سال یک مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری کودکان بین ۳ تا ۱۲ سال یک مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری کودکان شش ماه تا ۳ سال یک مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری (سسه بر تضمیم گیری)	در تخم مرغ	آمینوم آمینون فسفات	بزرگسالان و نوجوانان بالای ۱۲ سال یک مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری کودکان بین ۳ تا ۱۲ سال یک مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری کودکان شش ماه تا ۳ سال یک مرتبه ۵/۰ میلی‌لیتری (سسه بر تضمیم گیری)

موظف به ارسال مکرر خلاصه گزارش‌ها (PSURs) به EMEA هستند. ECDC با کنسرسیومی از محققان (VAESCO) همکاری می‌کند که نظارت تکمیلی در امنیت تولید واکسن دارند و از طریق ارتباط با تعداد زیادی از پایگاه‌های اطلاعاتی بالینی، کامپیوترا و ایمنی‌سازی <http://vaesco.net/internet/> در حال بررسی بی‌خطر بودن واکسن‌های تولیدی هستند. تجزیه و تحلیل‌های گوناگون، خطر ابتلا به عوارض جانبی در اثر استفاده از واکسن‌های حاوی تیومرسال را نشان نمی‌دهد.

### ■ تحلیل سود و زیان

روشن است که گروه‌های هدف، از جمله کارکنان بهداشت و درمان باید مصون شوند. استراتژی اروپایی نظارت سود و زیان واکسن‌های آنفولانزای پاندمیک نوع A (H1N1)، توسط EMEA و ECDC پذیرفته شده است.

در کشورهایی چون استرالیا، شیلی و نیوزیلند میزان حملات بالینی بالا نبوده است، با این حال فشار زیادی بر مراقبت اولیه و خدمات بیمارستانی به خصوص بخش‌های مراقبت ویژه، وجود داشته است. نیاز به سطوح ثانویه و بالاتری از مراقبت از طرف مردمی که جزو گروه‌های خطر محسوب می‌شوند، طلب می‌شود (جدول ۳).

بنابراین، از طرف کمیته امنیت بهداشت و درمان اتحادیه اروپا (HSC) / سیستم هشدارها و اقدامات اولیه (EWRS) بر روی افراد دارای بیماری‌های زمینه‌ای در معرض خطر شیوع بیماری، تأکید شده است. تخمین میزان مرگ و میر زیر ۰/۱ درصد است. نرخ مرگ و میر نسبت به همه‌گیری که در

مدت در کودکان و سالمدان حساس به دو دوز از واکسن نیاز است.

Tولیدکننده اروپایی واکسن Omnininvest (مجارستان) با توجه به آزمایش‌های واکسن آنفولانزای مرغی و H1N1 برای تمام گروه‌های سنی، یک دوز را توصیه می‌کند.

### ■ ایمنی واکسن

واکسن‌های پاندمیک H1N1 تولیدکننده‌گان اروپایی بر روی کودکان سالم، بزرگسالان و سالمدان استفاده شده، عوارض جانبی قابل تحمل اندکی داشته‌اند. واکسن‌های پاندمیک H1N1 مجاز هنگام تولید تحت بررسی‌های کیفی محصول و تحت نظارت دقیق حین توزیع قرار دارند.

نظارت‌های صورت گرفته روی امنیت واکسن افزایش بروز سندروم Guillain-Barre (GBS) در بین مصرف‌کننده‌گان را مورد توجه قرار داده است. GBS وضعیت نادری است و ممکن است با برخی عفونت‌های کامپیلویاکتری، آنفولانزا و ویروس اپیستین بار همراه باشد. GBS هنگام استفاده از واکسن نوع A (H1N1) مشتق از آنفولانزای خوکی که در آنفولانزای ۷۶-۱۹۷۶ در ایالات متحده مورد استفاده قرار گرفته بود، مشاهده شد. با این حال GBS شواهد متعدد اروپایی، نشان‌دهنده عدم بروز با واکسن آنفولانزای فصلی است.

نظارت پس از فروش بسیار مهم است و به چند شکل قابل انجام می‌باشد. سیستم معمول مراقبت دارویی کشورهای عضو اتحادیه اروپا ادامه دارد. گزارش‌ها به پایگاه اطلاعاتی EudraVigilance فرستاده می‌شود. علاوه بر این شرکت‌ها

**جدول ۲** - تیومرسال و ترکیبات تحریک‌کننده اینمی موجود در واکسن‌های ضدآنفولانزای نوع A (H1N1) در دسترس اتحادیه اروپا (اکتبر ۲۰۰۹)

نام واکسن	نام تولیدکننده	تیو مرسال	امولسیون ادجوانت
ندارد	Celvapan Baxter	خیر	
AS03 ۱۰/۶۹ میلی‌گرم Squalene آلفا - توکوفرول ۱۱/۸۶ میلی‌گرم پلی‌سوربات ۴/۸۸ ۸۰ میلی‌گرم برای هر دوز بزرگسالان نصف مقادیر بالا برای هر دوز کودکان	۵ میکروگرم برای هر دوز بزرگسال ۲/۵ میکروگرم برای هر دوز کودکان	Pandemrix GSK	
MF59 ۹/۷۵ میلی‌گرم Squalene پلی‌سوربات ۱/۱۷۵ ۸۰ میلی‌گرم سوربیتان تریولات ۱/۱۷۵ میلی‌گرم	۵۰ میکروگرم	Focetria Novartis	
آلومینیوم فسفات ۰/۳۳ Al <sup>+3</sup> میلی‌گرم برای هر دوز بزرگسالان ۰/۱۶۵ Al <sup>+3</sup> میلی‌گرم برای هر دوز کودکان	۵۰ میکروگرم برای هر دوز بزرگسال ۲۵ میکروگرم برای هر دوز کودکان	Omninvest Fluvial P	

سطح اطمینان ۰/۰۷-۰/۰۹). با این که خطر ابتلا به بیماری شدید در سن حاملگی افزایش می‌یابد اما هنوز این مورد برای آنفولانزای فصلی ثابت نشده است. واکسیناسیون زنان باردار می‌تواند نوزادشان را نیز به واسطه آنتی‌بادی‌های مادری، تا شش ماهگی ایمن کند.

■ **خطرات واکسیناسیون**  
با اجرای واکسیناسیون همه‌گیر، ترس از واکسن وجود خواهد داشت. به طور مثال، با توجه به میانگین بروز ۱-۲ مورد GBS در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در هر

قرن بیستم روی داد، پایین تر است. از اول سپتامبر ۲۰۰۹ در اتحادیه اروپا و کشورهای عضو منطقه اقتصادی اروپا (EEA)، در هر هفته ۱۲-۲۲ مرگ اتفاق افتاده است.

در بین افراد سالم بیشترین خطر ابتلا به بیماری شدید، متوجه زنان باردار و کودکان است. در ایالات متحده تخمین زده شده که نرخ ابتلای زنان باردار چهار تا پنج برابر جمعیت زنان غیر باردار است (۳۲) به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ زن باردار، با ۹۵ درصد سطح اطمینان ۰/۱۳-۰/۰۵۲ در برابر ۰/۰۷۶ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ جمعیت در معرض خطر، ۹۵ درصد

جدول - ۳ - توصیه ها و راهنمایی های مختلف در مرور کروههای اولویت پذیر / کروههای هدف در خصوص ایکسنس های ضد آفودازی نوع A (H1N1) - ۹۰۰۳

مبتلای به بیماری‌های مزمن در برخی از کشورهایی که در آنجا تاکنون خدمات اولیه درمانی وجود نداشتند، با مشکلاتی روبرو خواهد شد. سازمان بهداشت جهانی از کشورهای ثروتمند خواسته است، که در زمینه خرید واکسن به کشورهای فقیر کمک کنند تا هزینه‌ی بالای تهیه واکسن‌ها، مانع از دسترسی به آن نشود. تعدادی از کشورهای اروپایی و تولیدکنندگان واکسن اظهار داشته‌اند که جهت توزیع بیشتر دوز، واکسن را در اختیار WHO قرار می‌دهند. واکسن آنفلوآنزی فصلی به طور معمول در اروپا استفاده می‌شود. پوشش سنی واکسن در میان گروههای ۶۵ ساله و بالاتر چهل برابر سرانه معمول است. توجه زیاد اعضای اروپایی برای تولید بیشتر واکسن و در اختیار گذاشتن آن برای دیگر کشورهای غیر اروپایی انجام شده است.

#### منبع

Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 Vaccines in the European union. Euro Surveill. 2009; 14(41): pii=19361. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19361>

سال، می‌توان انتظار داشت در یک کشور با ۲۰ میلیون نفر جمعیت ۴۰۰-۴۰۰ مورد GBS غیرفعال در سال یا ۴-۸ مورد در هفته ثبت شود. اگر برخی از این موارد تصادفاً همزمان با واکسیناسیون اتفاق بیافتد، ممکن است نگرانی‌ها در مورد ارتباط آن با واکسن شدت یابد.

#### ■ دسترسی و دریافت واکسن

به تازگی واکسن‌های مجاز در دسترس مردم اروپا قرار گرفته‌اند. مشکلی که وجود دارد این است که در حال حاضر مقدار زیادی از ظرفیت تولید به قراردادهای تجاری که با برخی کشورهای اروپایی بسته شده است، اختصاص دارد. علاوه بر این با توجه به تولید تدریجی واکسن‌ها، به نظر می‌رسد که عرضه واکسن در اروپا و سایر نقاط محدود شود. برخی مقام‌های دولتی و سازمان‌های بین‌المللی راهنمایی یا توصیه‌هایی را که باید در ارایه اولیه واکسن داده شود، انجام داده‌اند (جدول ۳).

همه سازمان‌ها، کارکنان بهداشت و درمان، زنان باردار و افراد تحت معالجه را به عنوان سه گروه نخست پرخطر معرفی کرده‌اند. واکسیناسیون افراد

