

PTIČIJI GRIP I OPASNOST OD PANDEMIJE

Zoran Todorović, Predrag Čanović, Ljiljana Nešić, Olgica Gajović
Klinika za infektivne bolesti KC Kragujevac

AVIAN INFLUENZA AND DANGER OF PANDEMIC

Zoran Todorovic, Predrag Canovic, Ljiljana Nestic, Olgica Gajovic
Clinic of Infectious Disease, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Virus influenza *A* inficira mnoge sisare i ptice koje su glavni rezervoar virusa u prirodi. Humani virusi influenza *A*, uzročnici pandemija u dvadesetom veku, pripadaju podtipovima *A* (*H1N1*), *A* (*H2N2*) i *A* (*H3N2*). Ptičiji virusi influenza su brojniji, sa svih 15 postojećih hemaglutinina i 9 neuraminidaza. Do sada su dokazane humane infekcije ptičijim virusima influenza *A* (*H7N7*), *A* (*H5N1*) i *A* (*H9N2*). Zbog velikog morbiditeta i teške kliničke slike najznačajnije su humane infekcije virusom *A* (*H5N1*). Humani slučajevi influenza *A* (*H5N1*) protiču sa respiratornim simptomima eventualno komplikacijama kao što su pneumonija, respiratorni distres sindrom, insuficijencija jetrih, insuficijencija bubrega i hematološki poremećaji. Ptičiji virusi prenose se na čoveka direktno. Analiza njihovog genoma ukazuje na isključivo ptičije poreklo gena. Značaj humanih infekcija ptičijim virusima influenza je u opasnosti da u čoveku, pri istovremenoj infekciji humanim i ptičijim virusima, dođe do rekombinacije humanih i ptičijih gena i stvaranja novog podtipa virusa influenza sa pandemijskim potencijalom i sposobnošću interhumanog prenosa.

Cljučne reči: Ptičiji virus influenza *A*; Humani virus influenza *A*; Infekcije respiratornog trakta; Epidemiologija

ABSTRACT

Influenza *A* viruses can infect humans, some mammals and especially birds. Subtypes of human influenza *A* viruses: *A* (*H1N1*), *A* (*H2N2*), *A* (*H3N2*) have caused pandemics. Avian influenza viruses vary owing to their 15 hemagglutinins (*H*) and 9 neuraminidases (*N*).

In 2003, there were 83 human cases of influenza *A* (*H7N7*) in the Netherlands. In 1997, 18 cases of *H5N1* influenza *A*, of whom 6 died, were found among residents of Hong Kong. In 2004, 34 human cases (23 deaths) WERW REPORTED IN Vietnam and Thailand. *H5N1* virus-infected patients were presented with fever and respiratory symptoms. Complications included respiratory distress syndrome, renal failure, liver dysfunction and hematologic disorders. Since 1999, 7 cases of human influenza *H9N2* infection have been identified in China and Hong Kong.

H5N1 virus can directly infect humans. Genetic reassortment of human and avian influenza viruses may occur in humans coinfecting with current human *A* (*H1N1*) or *A* (*H3N2*) subtypes and avian influenza viruses. The result would be a new influenza virus with pandemic potential. All genes of *H5N1* viruses isolated from humans are of the avian origin.

The reassortant virus containing *H* and *N* from avian and the remaining proteins from human influenza viruses will probably be used as a vaccine strain. The most important control measures are rapid destruction of all infected or exposed birds and rigorous disinfection of farms. Individuals exposed to suspected animals should receive prophylactic treatment with antivirals and annual vaccination.

Key words: Influenza *A* virus avian; Influenza *A* virus human; Respiratory tract infections; Epidemiology.

UVOD

Ptičiji grip je zarazna bolest ptica izazva različitim podtipovima *A* virusa ptičije influenza, od kojih je najpatogeniji *H5N1*. Skoro sve vrste ptica osetljive su na infekciju ovim virusima. Domaća živina je posebno osetljiva i može da oboli i ugine u velikom broju za kratko vreme. Ovaj virus je visoko specifičan za vrstu ali je (do sada retko) prelazio barijeru među vrstama i

inficirao ljude. Samo za viruse subtipa *H5* i *H7* poznato je da mogu biti «visokopatogeni» oblici i visoke virulencije.

Za većinu ljudi rizik da obole od ovog oboljenja je mali. Potencijalnu opasnost predstavlja direktan kontakt sa zaraženom živinom, kontaminiranim površinama i predmetima. Do sada je smrtnost kod obolelih ljudi bila preko 50% (5). Sadašnje epidemije izazvane visokopatogenim sojem virusa *A* koje su

počele sredinom 2003. godine u jugoistočnoj Aziji su najveće i najteže ikad zabeležene.

Rasprostranjeno održavanje subtipa virusa H5N1 u peradi nosi dva rizika za ljude. Prvi je rizik direktne infekcije od peradi, koja dovodi do teške bolesti. Drugi je rizik da virus postane viskopatogen za ljude i da se lako interhumano prenosi. Time se postepeno stvaraju neophodni preduslovi za nastanak pandemije.

CILJ RADA

U radu je na osnovu najnovijih podataka iz dostupne literature prikazana stvarna opasnost od infekcije virusom ptičijeg gripa za čoveka kao i realna predviđanja od nastanka pandemije humanog gripa.

Cilj je bio da se u radu iznesu najvažniji epidemiološki i klinički parametri ovog entiteta: izvor infekcije, putevi prenošenja, ulazno mesto, patogeneza i kliničke manifestacije uz neophodne mere prevencije i zaštite za sprečavanje nastanka i širenja infekcije.

Virusi gripa

Virusi influence su RNK virusi iz porodice Orthomyxoviridae. Porodica ima četiri roda: influenza virus A, influenza virus B, influenza virus C i Thogotovirus. Najveći značaj ima virus influence A koji svake godine izaziva epidemije širom sveta. Sposoban je da pored čoveka (humani grip) inficira i širok spektar životinjskih vrsta (animalni grip).

Na površini virusa influence A nalaze se dva glikoproteina: hemaglutinin (H) i neuraminidaza (N). Intezivnim ispitivanjima humanih i animalnih virusa influence A do sada je otkriveno 15 podtipova hemaglutinina označenih prema nomenklaturi SZO sa

H1-H15(1). Identifikovano je ukupno 9 podtipova neuraminidaze označenih sa N1-N9. Na osnovu antigenskih karakteristika hemaglutinina i neuraminidaze virus influence A podeljen je na podtipove. Podtipovi A(H1N1), A(H2N2) i A(H3N2) su uzročnici pandemija influence u XX veku. Za razliku od humanih izolata koji imaju hemaglutinine H1, H2 i H3 i neuraminidaze N1 i N2, u virusa influence koji se izoluju kod ptica dokazano je svih 15 hemaglutinina i svih 9 neuraminidaza (2).

Tokom poslednje tri decenije prošlog veka izolovani su brojni virusi influence kod životinja, uglavnom kod ptica, i to najčešće vodenih. Smatra se da su divlje barske ptice (močvarice) prirodni rezervoar svih influenza A virusa. One su verovatno nosioci influenza virusa vekovima, bez vidljivih posledica. Inficiraju se oralnim putem-preko vode i izlučuju virus stolicom u visokom titru. Kod domaće peradi infekcija se manifestuje u dva oblika, uslovljena niskom i visokom

virulencijom virusa A. Takozvani «niskopatogeni» oblik klinički se ispoljava blagim simptomima kod životinja (nakostrešeno perje, pad produkcije jaja) i često prođe neopaženo. "Viskopatogeni" oblik dosta je dramatičniji, brzo se širi u jatru uzrokujući bolest koja u roku od 48h dostiže mortalitet do 100%. Samo je za viruse subtipa H5 i N7 poznato da mogu da uzrokuju "viskopatogeni" oblik bolesti. Oboljenje spada u grupu trasmisivnih zoonoza.

Infekcija kod čoveka izazvana ptičijim virusom gripa

Organizam čoveka nije odgovarajuća sredina za razmnožavanje ptičijih virusa posle direktnog prenosa sa ptice, te se smatra da se prenos ptičijih virusa na čoveka vrši preko podesnog prelaznog domaćina(3). Ulogu prelaznog domaćina može da ima svinja, čiji respiratorni trakt poseduje receptore i za humane i za ptičije viruse influence.

Pri istovremenoj infekciji svinje ptičijim i humanim virusom može doći do rekombinovanja genoma oba virusa i stvaranja potomstva koje ima segmente oba roditeljska virusa. Tako virusi influence ljudi mogu imati rekombinovani genom koji pored gena humanih influenza virusa sadrži i gene animalnog porekla. Sekvencioniranjem 9 fragmenata RNK virusa A (H1N1) iz uzoraka pluća osoba podleglih u pandemiji 1918.god. (očuvanih u formalinu) utvrđeno je da oni odgovaraju H1N1 virusima koji inficiraju ljude i svinje (4).

Donedavno se verovalo da se ptičiji virusi influence ne prenose direktno sa ptica na ljude, da je njihovo razmnožavanje u čoveku ograničeno i da ne predstavljaju direktnu opasnost po ljudsku vrstu. Nedavne infekcije ljudi ptičijim virusom H5N1 i H9N2 promenile su ova shvatanja.

Glavni *put infekcije* za ljude je direktan kontakt sa inficiranom peradi, površinama ili predmetima kontaminiranim njihovim fecesom. Inficirane ptice izlučuju mnogo virusa u fecesu. Najčešće infekcije nastaju pri klanju, čerupanju, obradi i pripremi mesa.

Ulazno mesto infekcije u ljudskom organizmu mogu biti: 1) sluznica respiratornog trakta (pneumociti II) 2) epitelne ćelije gastrointestinalnog trakta (rede) 3) sluzokoža konjunktiva 4) CNS ?

Patogeneza infekcije kod čoveka slična je drugim virusnim infekcijama i prolazi kroz:

- vezivanje virusa za receptore koji se nalaza na epitelnim ćelijama respiratornog trakta
- ulazak virusa u ćelije
- replikacija "viriona" u jedru zaražene ćelije
- "sklapanje virusa" (sinteza strukturnih i nestrukturnih proteina)

- eliminacija virusa iz zaražene ćelije i inficiranje zdravih ćelija

- prenošenje infekcije na zdravu osobu

Prvi slučajevi opisani humanih infekcija ptičijim virusima influence su zadesne infekcije ptičijim virusom A (H7N7) koje su se manifestovale blagim konjunktivitisom bez posledica (2). Na evropskom tlu registrovana je u februaru 2003.god. epizootija visoko patogenim virusom influence H7N7 na živinarskim farmama u Holandiji sa 83 slučaja humanog oboljenja medju radnicima na farmama i članovima porodica. Jedan slučaj se završio smrtnim ishodom zbog akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Ostali slučajevi su imali blagu kliničku sliku (konjunktivitis ili gripozni sindrom) i povoljan ishod (5).

U aprilu 2004.god. u Kanadi su registrovana dva slučaja konjunktivitisa izazvana virusom influence H7 kod radnika na farmama živine.

Prvi slučaj infekcije ptičijim virusom A (H5N1) dokazan je 1997.god. u Hongkongu kod trogodišnjeg dečaka. Na prijemu u bolnicu dete je imalo simptome febrilnog respiratornog oboljenja. U krajnjem toku bolesti razvili su se ARDS, koma, Reyov sindrom, insuficijencija bubrega i diseminovana intravaskularna koagulopatija s fatalnim ishodom uprkos mehaničkoj ventilaciji i primeni antibiotika širokog spektra. Virus je identifikovan kao *A/Hongkong/56/97 (H5N1)* (6). Od maja do decembra 1997.god. u Hongkongu registrovano je ukupno 18 laboratorijski potvrđenih slučajeva influence A (H5N1) od kojih je šestoro završilo smrtnim ishodom (7). Studijom CDC *Atlanta i Department of Health Hongkong* pokazano je da su svi oboleli nedelju dana pre pojave bolesti bili u kontaktu sa živinom. Dva meseca pre pojave prvog humanog slučaja, epizootije sa visokim mortalitetom izazvane A (H5N1) virusom registrovane su na farmama živine u okolini Hongkonga. Molekularna analiza H5N1 virusa pokazala je da su svi geni ovog virusa ptičijeg porekla (2).

Od sredine decembra 2003.god. rastao je broj zemalja koje su izvestile o ptičijoj influenci H5N1 na farmama živine. U februaru 2004.god. izveštaj o laboratorijski potvrđenim slučajevima infekcije H5N1 virusom na farmama živine stigli su iz Kine, Indonezije, Koreje, Vijetnama, Japana, Tajlanda, Kambodže i Laosa (9). U Vijetnamu i Tajlandu virus je preskočio **barijeru vrste** i izazvao ukupno 34 humana slučaja influence H5N1 sa 23 smrtna ishoda. Inkubacija je u proseku iznosila 2-4 dana. U području jugoistočne Azije avijarna influenza se kao bolest ptica endemizovala. Uočeno je da «visokopatogeni» virus avijarne influence A (H5N1) izaziva sporadična oboljenja kod ljudi koji su bili u dugotrajnom bliskom kontaktu sa obolelom domaćom živinom. Procena je

SZO da postoje realne mogućnosti da se rekombinacijom ovaj virus pretvori u humani patogen, koji će izazvati novu pandemiju gripa. U sadašnjoj situaciji jugoistočna Evropa je u području koje je ugroženo jer se nalazi na putu migratornih ptica. Do 01.05.2006.god. u svetu je obolelo 203 a umrlo 113 osoba sa smrtnošću preko 50%.

Neophodne promene da subtip virusa H5N1 postane pandemičan:

- "preraspodela" genetskog materijala humanog i animalnog virusa tokom koinfekcije ljudi ili svinja što može dati potpuno nov transmisivan pandemičan virus

- "adaptivne mutacije" sa povećanom sklonošću ptičijeg virusa za humane ćelije

Najčešće kliničke manifestacije bolesti

1. Asimptomatska serokonverzija (dokazana je kod radnika na farmama gde je bilo zaraženih životinja, kod članova porodica obolelih, kod zdravstvenih radnika koji su učestvovali u nezi bolesnika).

2. Manifestna bolest sa tipičnom kliničkom slikom najčešće se ispoljavala «Flu Like» sindromom (manje izražen konjunktivitis, blagi simptomi infekcije gornjih respiratornih puteva, dispneja, gastrointestinalni simptomi: abdominalni bol, mučnina, dijareja...).

3. Supklinički oblici

4. Atipični klinički oblici (encefalitis, akutni gastroenteritis)

Najčešći simptomi i znaci bolesti:

- visoka temperatura preko 38C, praćena groznicom,

- jaki bolovi u mišićima,

- grebanje u guši i gušobolja,

- u početku suv, nadražajan kašalj, kasnije produktivan,

- dispneja (najčešće se javlja prvih 5 dana bolesti),

- Rtg znaci atipične pneumonije,

- ARDS (javlja se oko 6 dana bolesti).

Ređi simptomi oboljenja:

- Konjunktivitis, krvarenje iz nosa, hemoptizije, pleurodinije, bol u abdomenu, konvulzije i gubitak svesti

Najčešće komplikacije ptičijeg gripa su:

- respiratorne (bakterijske i virusne pneumonije, pleuralne efuzije, pneumotoraks),

- bubrežna insuficijencija,

- kardiovaskularne (miokarditis, dilatacija miokarda sa insuficijencijom),
- lezija jetre sa aktivnošću enzima,
- Reyov sindrom,
- hematopoezni sistem (pancitopenija).

Neutrališuća antitela dokazivana su oko 14 dana posle pojave simptoma. Titrovi veći ili jednaki od 1/640 dokazivani su i kod dece i kod odraslih oko 20 dana posle pojave prvih simptoma (10).

Značaj infekcije ptičijim virusima za ljude

Humani slučajevi infekcija ptičijim virusima influence pokazali su da podtipovi influenza A virusa imaju potencijal da se prenose i razmnožavaju kod čoveka. Epidemiološke studije nedvosmisleno su pokazale da je u pitanju direktna transmisija virusa sa ptica na čoveka. Virus A (H5N1) veoma je virulentan i ima sposobnost da preskoči «barijeru vrste» i da se sa ptica prenese na čovake u kome se uspešno razmnožava. Pojava obolevanja kod ljudi nametnula je pitanje da li čovečanstvu preči nova pandemija. Veliki morbiditet i mortalitet prethodnih pandemija praćeni velikim ekonomskim gubicima doprinose da se pitanje mogućnosti pojave nove pandemije influence razmatra s velikom pažnjom. Incidenca obolevanja u prethodnim pandemijama bila je 25-35% sa smrtnošću od 2-4% (5). Za pojavu nove pandemije potrebno je da se zadovolje tri uslova: 1) pojava novog podtipa virusa 2) visok procenat osetljivih osoba u ljudskoj populaciji koje nemaju neutrališuća antitela na novi podtip (imunitet je kod influence vezan za podtip i varijantu tako da infekcija jednom varijantom i podtipom ne štiti od infekcije novim podtipom), 3) sposobnost virusa da se prenosi interhumano. Za sada su prva dva uslova ispunjena! Pojava novog podtipa u humanoj populaciji otvara mogućnost da čovek posluži kao prelazni domaćin u kome će se dešavati rekombinacija genoma ptičijeg i humanog virusa sa posledičnom pojavom novih podtipova na koje je ljudska vrsta osetljiva i koji bi zbog gena virusa humanih sojeva influence A imali sposobnost interhumanog prenošenja (2). Pored visoko patogenog H5N1, opasnost od pojave epidemije nosi i virus H7N7 koji je registrovan u Evropi na farmama u Belgiji, Nemačkoj i Holandiji, gde je izazvao i bolest kod ljudi (5).

Prevenција i kontrola

Postojeće sezonske vakcine protiv influence ne pružaju zaštitu od H5N1 influence. Li i saradnici predložili su da se kao vakcinalni soj koristi soj dobijen jednom od metoda molekularne biologije (15). Kako se radi o visokovirulentnom virusu, H komponenta

mora biti modifikovana. Ovi rekombinatni virusi predloženi za vakcinalne viruse moraju biti avirulentni za ljude i imati sposobnost rasta na embrionisanim kokošijim jajima ili na kulturama ćelija poreklom od sisara da bi se obezbedila dovoljna količina vakcinalnog virusa.

Najvažnija mera prevencije infekcija ptica ptičijim virusom influence je uništavanje inficiranih jata živine i rigorozna dezinfekcija zahvaćenih farmi. Virus se uništava grejanjem na 56C za tri sata ili na 60C za pola sata. Osetljiv je na uobičajene dezinficijense kao što su formalin i dezinficijensi na bazi joda (14). Na niskim temperaturama virus u ptičijim ekskretima preživljava tri meseca. Ograničavanje kretanja živine je takođe značajna mera u sprečavanju širenja ove infekcije. Inficirane ptice kontaminiraju zemljište i prašinu izlučujući virus svojim respiratornim sekretima. Virus se širi vazduhom sa inficiranih na zdrave ptice. Drugi put infekcije ptica je preko kontaminiranih predmeta (kavezi, vozila za transport ptica, hrana, odeća i obuća radnika koji rade na farmama). Mogućnost prenosa infekcije sa divljih ptica na domaću živinu postoji ako koriste zajednička pojila (kontaminacija vode respiratornim sekretima).

S obzirom da je virus influence nepredvidljiv i veoma promenljiv, smatra se da se aktivnošću SZO na praćenju influence može sprečiti pandemija. Praćenje aktivnosti virusa među živinom naročito u regionu Azije i rano otkrivanje humanih slučajeva imaju veliki značaj. Smanjenje izloženosti ljudi H5N1 virusu postiže se uništavanjem i efikasnim uklanjanjem inficiranih jata živine. U Hongkongu je 1997.god. za tri dana uništeno 1,5 miliona pilića, a 2003.god. blizu 30 miliona (14). Pojava manjeg broja humanih slučajeva ukazuje da virus za sada ne preskače lako barijeru vrste. Međutim, situacija se može promeniti ukoliko dođe do rekombinacije virusnog genoma sa genomima virusa influence drugih vrsta, posebno ljudske. U takvoj situaciji virus može steći sposobnost za interhumani prenos čime bi bila omogućena pojava pandemije. Osobe izložene velikom riziku od infekcije ptičijim virusima su one koje rade i žive na farmama gde je došlo do infekcije živine H5N1 virusom, osobe koje žive u blizini mesta gde se vrši ubijanje inficiranih životinja i dispozicija leševa, zdravstveni radnici koji zbrinjavaju ljude obbolele od H5N1 influence kao i ostali zdravstveni radnici u područjima sa registrovanom H5N1 influencom na živinaskim farmama. Pomenute rizične kategorije ljudi moraju biti vakcinisane vakcinom za tekuću sezonu koja ih ne štiti od infekcije ptičijim virusom ali ih štiti od infekcije humanim virusima influence. Ovo onemogućava istovremenu infekciju čoveka ptičijim i humanim virusom influence što pogoduje rekombinaciji gena dva

virusa i stvaranju virusa potentnih za izazivanje pandemije. Pored vakcinacije, kod rizičnih grupa indikovana je profilaktička upotreba odgovarajućih antivirusnih lekova. Danas su na raspolaganju dve grupe lekova : nhibitori M2 proteina (amantadin i rimantadin) i inhibitori neuraminidaze (oseltamivir i zanamivir). Preekspoziciona profilaksa podrazumeva primenu oseltamivira 75mg /24h sve vreme kontakta sa inficiranim pticama ili kontaminiranim površinama i još 5 dana posle zadnje ekspozicije. Postekspozicionu profilaksu treba započeti do 48h od pojave prvih simptoma 2x75mg/24h u trajanju od pet dana. Primena ovih lekova povlači za sobom mogućnost pojave rezistencije i neželjenih dejstava. Treba takođe znati da su proizvodni kapaciteti za ove lekove trenutno u svetu nedovoljni.

Kao važna preventivna mera za sve zdravstvene radnike koji rade sa ovim pacijentima je upotreba lične zaštitne opreme koja obuhvata: maska FFP3 (99% filtracije), FFP2 (95% filtracije), N-95, rukavice, mantil sa ogrtačem, naučare sa vizirrom i kaljače (jednokratne navlake za cipele).

ZAKLJUČAK

Stalno i aktivno traganje kako nad animalnim, tako i nad humanim sojevima virusa gripa i njihova brza virusološka potvrda, neophodne su mere prevencije za pandemiju gripa i treba da se sprovede u svim zemljama sveta. Neophodno je obezbediti dovoljne količine antivirusnih lekova i sezonske vakcine protiv gripa.

Kada bi se sve mere kontrole nad gripom (humanim i ptičijim) dosledno sprovodile prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije, onda bi šanse za nastanak pandemije bile dosta manje. Interesovanje za grip i pandemiju je veliko onoliko koliko su zemlje ekonomski jake i koliko se zna o zdravstvenim i socijalno-ekonomskim posledicama pandemije humanog gripa.

LITERATURA

1. WHO. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. Bill WHO 1980; 58: 585-91.
2. Subbarao K, Katz J. Avian influenza viruses infecting humans. CMLS, Cell Mol Life Sci 2000; 57: 1770-84.
3. Claas ECJ. The importance of animal influenza surveillance. Influenza-ESWI 1998; 9: 6-7.
4. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning IG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997; 275: 1793-6.
5. Capua I, Osterhaus AD. Avian influenza: recent developments. Influenza-ESWI 2003; 17: 4.
6. Subbaro K, Klimov A, Katz J, Hal H et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. Science 1998; 279: 393-6.
7. Influenza A (H5N1) in Hong Kong special administrative region of Cina. WER 1998; 73: 85.
8. Suarez DL, Perdue Al, Cox L, Rowe T, Bender C, Huang J, et al. Comparison of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong Kong J Virol 1998; 72: 6678-87.
9. Avian influenza A (H5N1): situation on 4 February 2004. WER 2004; 79: 53-4.
10. Katy JM, Lim W, Lu X. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J Infect Dis 1999; 180: 1763-70.
11. Peiris M, Yuen KZ, Leung CW. Human infection with influenza H9N2. Lancet 1999; 354: 916-7.
12. Guo ZU, Li JW, Cheng I, Wang M, Zhob Y, Li XH, et al. Chin J Exp Clin Virol 1999; 15: 105-8.
13. Influenza pandemic preparedness plan. WHO/CDS/ CSR/EDC Geneva; 1999: 65.
14. Avian influenza frequently asked questions. WER 2004; 79: 77-83.
15. Li SQ, Liu GT, Klimov H, Subbaro K, Perdue ML, Mo D, et al. Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A Hong Kong 97 (H5N1) viruses. J Infect Dis 1999; 179: 1132-38.
16. Production of pilot lots of inactivated influenza vaccine in response to a pandemic threat: an interim biosafety risk assessment. WER 2003; 78: 405-8.
17. Crawford J, Wilkins B, Stone H. Baculovirus-derived hemagglutinin vaccines protect against lethal influenza infections by avian H5 and h/ subtypes. Vaccine 1999; 17: 2265-74.