

## کنترل آنفلوآنزای فوق حاد پرندگان با واکسن‌شناسی مبتنی بر شواهد: رهیافت گذشته، دورنمای آینده

زهرا برادران سید، لیلا پیشرفت ثابت، محمدحسین فلاح مهرآبادی

استادیار مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران  
نویسنده رابط: لیلا پیشرفت ثابت: کرج، خیابان شهید بهشتی، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی

تلفن: ۰۲۶-۳۴۵۷۰۰۳۸-۴۶، پست الکترونیک: lsabet@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۴/۰۹؛ پذیرش: ۹۷/۰۹/۱۰

**مقدمه و اهداف:** ویروس‌های آنفلوآنزای فوق حاد پرندگان (HPAI) علاوه بر نگرانی بهداشت عمومی به سبب پیامدهای اقتصادی هنگفت از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. در سال‌های اخیر، به علت شدت اپیدمی‌ها و عدم موفقیت در کنترل و ریشه‌کنی HPAI، واکسیناسیون در برنامه ملی پیشگیری و کنترل برخی از کشورها از جمله ایران وارد شده است. در این مقاله، نقش واکسیناسیون در کنترل HPAI، ویژگی و محدودیت‌های مربوط به واکسن، انواع واکسن‌های تجاری موجود و تجربه‌های پیشین بحث شده است.

**روش کار:** جست‌وجوی پایگاه‌های داده‌های علمی برای جمع‌آوری شواهد ضروری درباره نقش واکسیناسیون در کنترل HPAI در انواع طیور و پرندگان، بدون محدودیت زمان انتشار یا زبان انجام شد. مقاله‌های مرتبط با کارایی و اثربخشی واکسن‌های تجاری در سطح کشورها یا مطالعه‌های جمعیتی در تعدادی از مزرعه‌های پرورشی وارد این مطالعه شدند.

**یافته‌ها:** به علت ماهیت تغییرپذیر و بیماری‌زایی بالای ویروس آنفلوآنزا، و همچنین نقص برخی از واکسن‌های تجاری در مانع از انتقال ویروس، نیاز واقعی برای واکسیناسیون تنها در صورتی که تمام روش‌های دیگر بی‌نتیجه باشند، باید مورد توجه قرار گیرد. پیامد استفاده از بدر واکسن غیر هم‌خوان با سوبه‌های در گردش مکرر گزارش شده است.

**نتیجه‌گیری:** سیاست‌گذاری مطلع از شواهد در برنامه کشوری واکسیناسیون، نیازمند واکسن‌شناسی مبتنی بر شواهد است تا با آگاهی از محدودیت‌های واکسن‌های تجاری و انتظار واقع‌بینانه از امکانات لجستیک، منابع مالی و نیروی انسانی، ارتقای زیرساخت ملی را تسهیل کند.

**واژگان کلیدی:** آنفلوآنزای پرندگان، فوق حاد، واکسن، H5N8

### مقدمه

بیماری‌زایی و نشانه‌های بالینی کم (LPAI)<sup>۱</sup> و ویروس‌های با بیماری‌زایی و نشانه‌های بالینی زیاد (HPAI)<sup>۲</sup> تقسیم می‌شوند (۳،۴). ویروس‌های HPAI اغلب در طیور همه‌گیری ایجاد می‌کنند و به نظر می‌رسد برخلاف LPAI که میزبان اصلی آن پرندگان حیات وحش هستند، انواع HPAI از جهش و تغییرات ژنتیکی LPAI در طیور ایجاد شده‌اند و به دنبال آن، امکان ابتلای پرندگان وحشی را دارند (۳،۵). شواهد اخیر بیان‌گر آن است که پرندگان وحشی می‌توانند ویروس‌های H5N1 و H5N8 را به مناطق جغرافیایی جدید منتقل کنند (۳،۶). تاکنون تمام ویروس‌های HPAI از نوع H5 و H7 بوده‌اند، اما عکس این مطلب صادق نیست که تمام H5 و H7 را HPAI در نظر گرفته شوند (۲،۴). آلودگی با ویروس آنفلوآنزا به تولید سیستمیک و مخاطی

ویروس‌های آنفلوآنزا، ویروس‌های RNA دار و با تغییرپذیری بالا هستند، که پرندگان و پستاندارانی از جمله انسان را آلوده می‌کنند. آنفلوآنزای گونه A، بیش‌ترین بیماری‌زایی و گسترش را دارد، موجب ابتلای پرندگان، انسان و سایر پستانداران می‌شود و بر اساس خاصیت آنتی‌ژنیسیته دو گلیکوپروتئین سطحی هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) به تحت تیپ‌های مختلف طبقه‌بندی می‌شوند (۱). تاکنون ۱۸ زیرواحد HA و ۱۱ زیرواحد NA شناسایی شده است که ۱۶ HA و ۹ NA به ویروس‌های بیماری‌زای طیور تعلق دارند (۲،۳). ویروس‌های نوع A آنفلوآنزای پرندگان، طیف گسترده‌ای از نشانه‌های بالینی را در گونه‌های مختلف پرندگان ایجاد می‌کنند و بر اساس ویژگی‌های مولکولی، شدت بیماری‌زایی و تلفات به دنبال تلقیح داخل عروقی در جوجه‌ها در شرایط آزمایشگاهی، به دو گروه آنفلوآنزای با

<sup>۱</sup> Low Pathogenic Avian Influenza. LPAI

<sup>۲</sup> Highly Pathogenic Avian Influenza. HPAI

## یافته‌ها

### تاریخچه آنفلوآنزای فوق‌حاد پرنندگان

از سال ۱۹۵۹ میلادی، بیش از ۴۲ اپیدمی HPAI در سراسر دنیا رخ داده است. اپیدمی H5N1 که از سال ۱۹۹۶ شروع شده، علاوه بر طیور به پرنندگان حیات وحش هم سرایت کرد. همچنین از سال ۱۹۹۷ تاکنون، ویروس‌های HPAI H5N1 آسیایی، باعث حداقل ۸۵۰ مورد ابتلای جمعیت انسانی شده‌اند (۱۰). آنفلوآنزای فوق‌حاد تحت تیپ H5N1 نخستین بار در سال ۱۳۸۴ و از قوهای مهاجر تلف شده در تالاب انزلی جدا شد (۱۱). پس از آن دو همه‌گیری دیگر از H5N1 در سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۴ در ایران گزارش شده است (۱۲، ۱۳).

در طی دو دهه‌ی اخیر ویروس‌های H5N2، H5N5 و HPAI H5N8 که در آسیا گزارش شده‌اند، در نتیجه بازآرایی بین ویروس‌های H5N1 و سایر انواع آنفلوآنزا به وجود آمده‌اند (۳، ۷، ۱۰). در سال ۲۰۱۰، سویه‌های HPAI H5N8 از clade 2.3.4.4، ابتدا در میان پرنندگان وحشی در آسیا شناسایی شد و سپس به پرنندگان اهلی در سراسر چین، کره جنوبی و ژاپن گسترش یافت. ویروس‌های بازآرایی شده H5N8 clade 2.3.4.4 HPAI، در سال ۲۰۱۴ به سرعت در بین کشورهای آسیایی و اروپایی پخش شدند و در همان سال به شمال آمریکا رسیدند. در همه‌گیری HPAI H5N8، H5N2 سال ۱۵-۲۰۱۴ ایالت متحده، ۲۱ ایالت تحت تأثیر قرار گرفتند و بیش از ۴۸ میلیون پرنده از بین رفتند. در هلند مشخص شد که ویروس H5N8 سال ۲۰۱۶ نسبت به ویروس H5N1 اپیدمی‌های پیشین، بیماری‌زایی بیشتری داشته است (۳، ۱۴، ۱۵). اگرچه تاکنون هیچ موردی از ابتلای انسان به H5N8 آسیایی گزارش نشده است، جهش‌های ژنی اخیر نشان از احتمال افزایش تمایل به گیرنده‌های شبه انسانی و ابتلای انسان دارد و به عنوان تهدید جدی برای سلامت عمومی مطرح است (۱۶). در ایران نخستین بار ویروس HPAI H5N8 در آبان‌ماه ۱۳۹۵ گزارش شد و طی ماه‌ها، منجر به تلفات و حذف میلیون‌ها پرنده حیات وحش، طیور بومی و صنعتی شد و به علت ضعف در کنترل و تحمیل خسارت سنگین اقتصادی و بهداشتی، در نهایت تصمیم به واکسیناسیون هدفمند گرفته شد (۸، ۹، ۱۷).

### واکسیناسیون علیه آنفلوآنزای فوق‌حاد پرنندگان

بیش‌تر اپیدمی‌های HPAI با روش‌های سنتی کشتار و معدوم‌سازی طیور آلوده، ریشه‌کن شده است. از سال ۲۰۰۳

آنتی‌بادی خنثی‌کننده علیه پروتئین‌های سطحی HA و NA و به میزان کم‌تر علیه پروتئین‌های داخلی ویروس منجر می‌شود. به‌طور معمول ایمنی متقاطع بسیار کمی بین انواع HA و NA وجود دارد. با توجه به تغییرپذیری بالای ویروس‌های آنفلوآنزا و تغییرات آنتی‌ژنی کوچک<sup>۱</sup> و بزرگ<sup>۲</sup> ایجاد ایمنی محافظتی به‌دنبال ابتلا یا انجام واکسیناسیون با چالش‌های جدی مواجه است (۳، ۷).

طغیان‌های آنفلوآنزای فوق‌حاد در یک دهه‌ی اخیر در کشور، خسارت‌های اقتصادی شدیدی به صنعت طیور وارد کرده است، با این حال همه‌گیری HPAI H5N8 که نخستین بار در آبان‌ماه ۱۳۹۵ در ایران گزارش شده است، باعث تحمیل خسارت‌های هنگفت به علت مشکلات عدیده در کنترل بیماری شد و به‌دنبال آن، باعث ورود واکسیناسیون به برنامه کشوری کنترل آنفلوآنزای فوق‌حاد شد (۸، ۹). در برهه‌ی زمانی فعلی با آغاز واکسیناسیون طیور علیه آنفلوآنزای فوق‌حاد پرنندگان H5N8 در کشور، در این مقاله تلاش شده است با بررسی آخرین منابع بین‌المللی، اپیدمیولوژی و نقش واکسیناسیون در مبارزه علیه آنفلوآنزای فوق‌حاد پرنندگان، ویژگی‌های واکسن‌ها، محدودیت‌های مربوط به واکسن، انواع واکسن‌های تجاری موجود و تجربه‌های پیشین بررسی شود تا شواهد لازم برای تصمیم‌گیری درباره واکسیناسیون ارائه شود.

## روش کار

جست‌وجوی Science Direct، PubMed، Google Scholar، Scopus، Web of science برای جمع‌آوری شواهد ضروری درباره نقش واکسیناسیون در کنترل HPAI، ویژگی‌ها و محدودیت‌های واکسیناسیون، انواع واکسن‌های تجاری موجود، تجربه‌های پیشین کشورها در استفاده از واکسن انجام شد. همچنین برای دسترسی به گزارش‌ها، راهنماها و منابع دولتی از Google و سایت‌های تخصصی مربوط استفاده شد. محدودیت زمان انتشار یا زبان تعریف نشد. اطلاعات مقاله‌ها به نرم‌افزار مدیریت منابع منتقل شد و موارد تکراری حذف شدند. معیارهای ورود مقاله‌ها، پوشش دادن موضوع‌های این مقاله درباره‌ی واکسیناسیون با واکسن‌های تجاری، مطالعه‌های بررسی اثربخشی<sup>۳</sup>، همچنین مقاله‌های بررسی کارایی چند واکسن تجاری علیه آنفلوآنزای فوق‌حاد بود.

<sup>۱</sup> Antigenic drift

<sup>۲</sup> Antigenic shift

<sup>۳</sup> Effectiveness

دستی، قابل تعمیم به شرایط میدانی نیست (۱۸،۶)، چون در شرایط آزمایشگاه اغلب از پرندگان عاری از عامل بیماری‌زا (SPF)<sup>۵</sup> استفاده می‌شود که در معرض عوامل تنفسی دیگر و یا تضعیف‌کننده‌های ایمنی میزبان قرار نگرفته‌اند (۶،۲۷،۲۸). همچنین سایر موانع عبارت‌اند از: تداخل واکسن با آنتی‌بادی مادری، عفونت قبلی با حامل در واکسن‌های زنده حامل، شرایط ضعیف مدیریت و تغذیه یا ژنتیک، پاتوتیپ و ویروس در گردش، سطح پوشش واکسن، دسترسی ناکافی به واکسن با کیفیت بالا، عدم توانایی حفظ زنجیره سرد و نبود تکنسین‌های خیره دامپزشکی. انتخاب واکسن به فاکتورهای دیگری از جمله قیمت و در دسترس بودن آن نیز ارتباط دارد. این عوامل ممکن است در طول زمان تغییر کند، از این‌رو، برنامه واکسیناسیون باید در طول زمان مورد بازبینی قرار گیرد. با این‌حال، راه‌های تلقیح واکسن، زمان لازم برای دستیابی به ایمنی و نیاز به تزریق یادآور نیز می‌توانند با چالش همراه باشند. تبعاتی از جمله تحمیل هزینه‌های اضافی، پیامدهای صادرات، احتمال گسترش ویروس توسط تیم‌های واکسیناسیون هم باید در نظر گرفته شود (۲۹،۳۰).

با این‌وجود، یک واکسن کامل و بی‌عیب<sup>۶</sup>، به موازی ایجاد ایمنی مناسب، باید بتواند انتقال ویروس بین میزبان‌ها را متوقف کند؛ در نقطه مقابل، واکسن‌های نشت‌دار/معیوب<sup>۷</sup>، یک لایه نفوذپذیر در میزبان ایجاد می‌کنند که برخی از عوامل بیماری‌زا امکان عبور از این دیوار ضعیف حفاظتی را دارند (۷،۳۱،۳۲). اغلب واکسن‌هایی که علیه آنفلوآنزای پرندگان مورد استفاده قرار می‌گیرند، از نوع نشستی هستند، بنابراین طیور واکسینه شده مبتلا، به علت ایمنی نسبی، زنده می‌مانند و شانس ویروس برای بقا، تغییرات بزرگ و کوچک آنتی‌ژنی و به دنبال آن انتقال ویروس حاد افزایش می‌یابد (۳۱،۳۲).

هم‌چنین، نقش واکسیناسیون در افزایش فشارهای انتخاب<sup>۸</sup> باید مدنظر باشد (۳۳). اخیراً سویه‌های در گردش مقاوم به واکسن از طیوری که واکسیناسیون طولانی مدت دریافت کرده‌اند، جدا شده است و این نشان می‌دهد که واکسن نتوانسته از گردش ویروس جلوگیری کند. تغییرات کوچک آنتی‌ژنی در طی شروع برنامه واکسیناسیون LPAI H5N2 در مکزیک بیان شده و با وجود یک برنامه کنترلی، در پایداری این ویروس‌ها برای بیش از یک دهه مشاهده شده است (۳۴). احتمالاً عوامل دیگری از جمله فشار

میلادی و به دنبال بومی شدن HPAI H5N1 در چند کشور، ضرورت دو تغییر در برنامه‌های کنترلی و ریشه‌کنی شامل ۱. توسعه و به‌کارگیری روش‌های تشخیصی سریع آلودگی، و ۲. اضافه کردن واکسن و واکسیناسیون، نمود بیش‌تری یافت. با این‌حال، در طی دو دهه‌ی گذشته استفاده از واکسن در طیور با مشکلاتی نیز همراه بوده است، که ضرورت توجه به واکسن‌شناسی مبتنی بر شواهد<sup>۱</sup> را آشکار می‌سازد (۶،۱۸). واکسن‌شناسی مبتنی بر شواهد به مطالعه و تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد در حوزه مطالعه‌های واکسن و برنامه ملی واکسیناسیون اشاره دارد تا با اجرا و سپس بررسی نظام‌مند مطالعه‌های واکسن، تعمیم‌پذیری آن‌ها به جمعیت هدف نه تنها در زمان تولید واکسن بلکه در مراحل پس از کسب پروانه بررسی شود. این امر به‌ویژه در زمان تصمیم‌گیری درباره واردات واکسن به برنامه کشوری واکسیناسیون از اهمیت خاصی برخوردار است (۱۹،۲۰،۲۱).

### ویژگی‌های واکسن و محدودیت‌های آن

واکسیناسیون مؤثر به وجود یک واکسن با کیفیت مناسب و استفاده صحیح از آن ارتباط دارد (۲۲،۲۳). شکست واکسن به دلیل کمبود در دو شاخص واکسن و واکسیناسیون رخ می‌دهد. واکسن باید از توانمندی<sup>۲</sup> و کارایی<sup>۳</sup> مناسبی برخوردار باشد. در ارزیابی کارایی واکسن، سن پرنده، گونه/نژاد، مرتبه‌های ایمن‌سازی، زمان بین ایمن‌سازی و چالش، دوز ویروس چالش و سویه‌ای که استفاده می‌شود، بر عملکرد واکسن اثر می‌گذارد (۷،۶،۱۸،۲۳،۲۴). کارایی واکسن کشته شده به قرابت بین آنتی‌ژن موجود در واکسن با سویه در گردش، ایمنی‌زایی آنتی‌ژن و کیفیت آنتی‌ژن در هر دوز واکسن ارتباط دارد. در تحت تیپ‌های H5 و H7 آن‌قدر تغییرات ژنتیکی و واریته‌ها زیاد است که هم‌خوانی سویه واکسن با ویروس، نه تنها در انتخاب اولیه واکسن بلکه در ادامه هم باید به‌طور مداوم کنترل شود (۵،۲۵،۲۶). نکته مهم این است که واکسن‌ها باید اثربخشی بالا داشته باشند تا باعث کاهش دفع ویروس، نشانه‌های بالینی و تلفات در شرایط جهان واقعی و مزرعه شوند، در حالی که امکان تمایز حیوان آلوده از واکسینه (DIVA)<sup>۴</sup> را امکان‌پذیر نماید. موفقیت نسبی در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی و چالش

<sup>۵</sup> Specific Pathogen Free; SPF

<sup>۶</sup> Perfect

<sup>۷</sup> Leaky

<sup>۸</sup> Selection pressure

<sup>۱</sup> Evidence-based vaccinology

<sup>۲</sup> Potency

<sup>۳</sup> Efficacy

<sup>۴</sup> Differentiating Infected from Vaccinated Animals; DIVA

فراگیر<sup>۲</sup> که ایمنی محافظتی اختصاصی علیه تمام انواع تایپ‌های HA ایجاد کنند، به‌عنوان دورنما و هدف نهایی صنعت واکسن‌سازی مدنظر است، اما تاکنون برای آنفلوآنزای طیور در دسترس نیستند (۴۰).

در فهرست واکسن‌های H5 آنفلوآنزای پرندگان دارای مجوز بیولوژیک دامپزشکی USDA APHIS، ۶ واکسن تجاری وجود دارد که تنها برای طیور قابل استفاده هستند. تمام بررسی‌های اخیر آزمایشگاه پژوهشی طیور جنوب‌شرق وزارت کشاورزی آمریکا (SEPR) نشان داد که هیچ‌کدام از واکسن‌های غیرفعال و حامل ساخته شده از H5(NA)، حفاظت کافی علیه HPAI H5N8 و H5N2 ایجاد نمی‌کنند و با این‌که واکسن غیرفعال (Zoetis) (FluFend) و زنده HVT-Vectored Ceva (Vectormune AI) دارای H5(NA) قدیمی است، از نظر آنتی‌ژنتیکی با ویروس در گردش H5(NA) هم‌خوانی ندارند (۳۷).

### تجربه‌های پیشین واکسیناسیون

در ابتدای شیوع ویروس در چند کشور ساحلی شرق آسیا در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴، تلاش‌هایی برای حذف ویروس از طریق کشتار و حذف وسیع طیور آلوده انجام شد، اما خیلی زود مشخص شد که چنین رویکردی ثبات ندارد. در کشورهای چین، بنگلادش، ویتنام، اندونزی و مصر پیش از تدوین یک برنامه جامع مرکزی، حتی در برخی موارد بدون اطلاع مقام‌های رسمی، واکسیناسیون با واکسن‌های با کیفیت‌های متفاوت صورت گرفت. اگرچه بسیاری از متخصصان معتقد هستند واکسیناسیون در ۴ کشور چین، مصر، اندونزی و ویتنام مسؤول بومی شدن بیماری نبود، اما عدم پیش‌بینی راهکار خروج، منجر به پیچیده کردن وضع اپیدمیولوژیک آن شد. با این‌حال، کاربرد واکسیناسیون معمول به سبب ایجاد رضایت کاذب در متولیان امر، باعث تأخیر در کنترل بیماری شد (۴۲، ۴۱، ۵).

بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۰ با هدف واکسیناسیون انبوه و معمول در طیور، بیش از ۱۱۳ میلیارد دوز واکسن علیه H5N1 HPAI در ۱۵ کشور استفاده شد که ۹۵/۵ درصد آن‌ها واکسن کامل غیرفعال امولسیون روغنی بود. در سایر پرندگان واکسن کم‌ترین استفاده را داشت و فقط ۲۷۱،۶۹۰ دوز علیه H7 و H5 HPAI برای پرندگان باغ وحش، شکاری، همراه<sup>۴</sup>، تحت حفاظت و

انتخابی آنتی‌بادی مادری، ایمنی به ویروس‌های LPAI در گله‌های آلوده و غیرواکسینه نیز نقش داشته‌اند (۳۵-۳۳). فشار انتخابی برنامه‌های واکسیناسیون طولانی مدت احتمالاً در تکامل واریانت‌های جدید LPAI H9N2 در جمهوری کره و واریانت‌های HPAI H5N1 در چین، اندونزی، ویتنام و مصر دخالت داشته‌اند (۲۵، ۱۸). برخی از کشورها مانند تایلند، ترکیه و نیجریه که واکسیناسیون علیه H5N1 انجام نمی‌دهند، یا کشورهایی که به‌طور محدود از واکسن استفاده می‌کنند مانند پاکستان و روسیه، تاکنون سیر تکاملی سویه مقاوم به واکسن را گزارش نکرده‌اند (۲۴، ۱۸).

### واکسن‌های تجاری موجود

پرندگان را می‌توان به‌طور مؤثر در برابر انواع HAها حتی اگر NA با ویروس در گردش هم‌خوانی نداشته باشد، واکسینه کرد. واکسن‌های آنفلوآنزای تجاری در دسترس عبارت‌اند از واکسن‌های غیر فعال روغنی ویروس کامل و واکسن‌های حامل نوترکیب HA (همراه با NA یا بدون آن) که خود شامل واکسن‌های حامل آبله پرندگان، حامل نیوکاسل و حامل هرپس ویروس بوقلمون هستند (۳۷، ۳۶، ۷). خلاصه ویژگی‌های این واکسن‌ها در جدول شماره ۱ آمده است.

واکسن‌های دیگری نیز علیه آنفلوآنزای پرندگان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. تکنولوژی جدید واکسن، باید در آزمون‌های تجربی مساوی یا بهتر از واکسن کامل غیرفعال امولسیون روغنی به‌عنوان استاندارد طلایی باشد (۱۸).

فن‌آوری پارتیکل<sup>۱</sup> امیدبخش است. واکسن RNA شرکت Harrisvaccines بر اساس فناوری SirraVax SM platform ایجاد شده و مدت زمان مورد نیاز برای تولید آن ۴ هفته است، هم‌چنین به ویروس زنده نیاز ندارد و کاملاً با DIVA از آلودگی ویروسی قابل تفریق است. فن‌آوری SirraVax امکان هم‌خوانی سویه واکسن و به‌روزرسانی آن با سویه‌های نوپدید را مقدور می‌سازد (۳۹، ۳۸). واکسن‌های DNA و سایر واکسن‌های حامل زنده، در مطالعه‌های تجربی هم‌خوانی قابل قبولی با HA (EA) نشان داده‌اند و در حال ارزیابی‌های بعدی هستند. واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته برای طیور توصیه نمی‌شوند، زیرا ۱. با ویروس‌های در گردش بازآرایی می‌شوند، و ۲. این امکان وجود دارد که واکسن‌های زنده H5 و H7 جهش‌های HPAI ایجاد کنند (۴۰، ۳۷، ۷). واکسن‌های

<sup>۱</sup> Universal vaccines

<sup>۲</sup> Southeast Poultry Research Laboratory; SEPR

<sup>۴</sup> Companion

<sup>۱</sup> RNA Harrisvaccines

متآنالیز بررسی کارایی واکسن‌های LPAI علیه HPAI H5N1 در اندونزی، نشان داد که سویه‌های واکسن در ایجاد ایمنی ناکارآمد بودند و ضرورت تغییرات مداوم بذر سویه واکسن را با تغییرات ویروس HPAI بیش از پیش اثبات نمود (۴۳).

در اواخر ۲۰۱۵ و به دنبال خسارت هنگفت همه‌گیری H5N8 و H5N2، اداره کشاورزی ایالات متحده (USDA) برای کمک به پیشگیری در شرایط اضطراری یا متوقف کردن/کند کردن گسترش همه‌گیری احتمالی، توسط مهندسی ژنتیک معکوس، سویه بذر H5(EA) با بیماری‌زایی کم دارای هموگلوپتینین دو ویروس H5N8 و H5N2 ایجاد کردند و در واکسن‌های غیرفعال استفاده نمودند که در فاز مطالعه‌های کارایی، محافظت مطلوبی در جوجه‌ها و بوقلمون ایجاد کرد (۳۷،۴۴،۴۵). به دنبال آن، بذر ایجاد شده برای مراحل تجاری در اختیار دو شرکت واکسن‌ساز Harrisvaccines و Ceva قرار گرفت و آن‌ها ملزم به تولید و ذخیره‌سازی واکسن برای مدت ۵ سال آتی شدند (۳۸،۳۹،۴۶،۴۷).

در بررسی کارایی ۸ واکسن تجاری علیه آلودگی تجربی با ویروس HPAI H5N8 در سال ۲۰۱۸، نتایج نشان داد، بیش‌تر واکسن‌های تجاری موجود به درجه‌های مختلف مانع تلفات جوجه‌ها می‌شوند، اما از ریزش ویروس جلوگیری نمی‌کنند. اختلاف ژنتیکی و تطابق ضعیف بین واکسن‌های تجاری H5 با ویروس‌های H5N8 در حال گردش، نشان داد که واکسن‌ها از کارایی لازم در مزرعه برخوردار نبوده یا حفاظت محدود ایجاد می‌کنند (۴۸).

در معرض انقراض استفاده شد. بیش از ۹۹ درصد واکسن‌ها در کشورهای چین، هنگ‌کنگ، مصر، اندونزی و ویتنام استفاده شد. ده کشور دیگر (مغولستان، قزاقستان، فرانسه، هلند، ساحل عاج، سودان، کره شمالی، فلسطین اشغالی، روسیه و پاکستان)، ۰/۶ درصد دوز باقی‌مانده را به‌صورت متمرکز و مبتنی بر خطر استفاده کردند. مکزیک در اواسط سال ۲۰۱۲، جوجه‌های طیور تخم‌گذار را علیه HPAI H7N3 تنها در یک منطقه محدود و کنترل شده واکسینه کرد (۶،۷،۱۸).

از سوی دیگر کشورهای با هدف اولیه ایجاد ایمنی همگانی در جمعیت طیور، به علت مشکلات عدیده و کمبود منابع مالی و نیروی انسانی، تنها موفق به ۴۱/۹ درصد پوشش جمعیت طیور در معرض خطر شدند که به مراتب کم‌تر از مقدار قابل قبول است. فقط در هنگ‌کنگ واکسیناسیون سراسری با پوشش قابل قبول ۸۶/۲ درصد جمعیت هدف انجام شد. به این دلیل و سایر مشکلات مربوط به واکسن و واکسیناسیون، هم‌چنان موارد HPAI H5N1 در چین، مصر، اندونزی و ویتنام مشاهده می‌شوند (۷،۱۸،۲۳).

در اندونزی با وجود اعمال روش‌های مختلف کنترلی برای H5N1 از جمله کاربرد انواع واکسن‌های تجاری، در سال ۲۰۱۲ به سبب تغییرات کوچک آنتی‌ژنی ویروس، Clade جدید ایجاد شد که در سال ۲۰۱۶ به ویروس غالب در گردش تبدیل شد. این شکست، نگرانی جدی درباره تطابق ویروس در گردش با سویه‌های واکسن ایجاد کرد و سؤال اصلی این بود که آیا واکسن‌های موجود از کارایی مناسب برخوردارند. بدین منظور، مطالعه مرور نظام‌مند و

جدول شماره ۱- واکسن‌های تجاری علیه HPAI (۳۶، ۷)

واکسن	انواع	توضیحات
واکسن غیر فعال (کشته شده)		دارای تحت‌تیپ‌های H5 و H7 و سایر تحت‌تیپ‌های LPAI تزریق به‌صورت انفرادی تکرار هر ۶ ماه منع کشتار ۴۲ روز استفاده در بوقلمون، طیور تخم‌گذار، گونه‌های با ارزش و گله‌های چند منظوره امکان تمایز توسط تست DIVA
واکسن‌های حامل نوترکیب <sup>۱</sup> HA	حاوی H5 (Fowlpox- vectored)	واکسن زنده حامل واکسن H5 TROVAC™ بیان‌کننده HA از HAA/turkey/Ireland/1378/83 (H5N8) و واکسن دارای ژن HA و NA از دودمان اولیه H5N1 آسیایی (A/goose/Guangdong/1/96) تزریق به جوجه‌ها در هجری، قابل استفاده در طیور مسن‌تر و از نظر سرولوژی منفی منع مصرف در جوجه مادران دارای ایمنی فعال علیه آبله پرندگان تکرار ۲-۳ هفته پس از دوز اولیه تکرار هر ۶ ماه یک‌بار با واکسن غیرفعال همولوگ در پرنده با طول عمر بالا منع کشتار ۲۱ روز

واکسن کشته شده یا . واکسن دارای دودمان آسیایی H5 که در سال ۲۰۰۸ با H5 clade 2.3 اصلاح شده زنده حامل نو ترکیب . واکسن دارای H5 و ویروس LPAI از دودمان آمریکای شمالی (مکزیک) در مکزیک نیوکاسل دارای H5 . محافظت علیه هر دو ویروس نیوکاسل و آنفلوانزا  
Newcastle-) . منع مصرف در پرندگان با ایمنی فعال علیه نیوکاسل  
(vectored) . تجویز انفرادی یا به روش واکسیناسیون همگانی (اسپری یا آب آشامیدنی) و در مطالعه‌های تجربی به صورت قطره چشمی

واکسن زنده حامل . واکسن Vectormune HVT AI™ حاوی HA از دودمان آسیایی H5N1 clade 2.2 اروپا نو ترکیب هرپس . واکسن‌های H7 vectored HVT در مرحله مطالعه تجربی ویروس بوقلمون . مجاز برای مصرف در شرایط اضطراری در تعداد محدودی از کشورها دارای H5 (HVT-) . مناسب برای استفاده در هچری یا ۲-۳ روز پیش از خروج از تخم  
Vectored) یا . ایجاد ایمنی علیه هر دو ویروس بیماری مارک و H5 HPAI  
واکسن زنده حامل . فرمولاسیون (وابسته به سلول)، مشکل آماده‌سازی واکسن به دلیل نیاز به حمل و نگهداری در نیتروژن ویروس مارک  
Marek's )  
disease-  
vectored  
(vaccine

آزمایش‌های DIVA برای واکسن‌های نو ترکیب آنفلوانزای پرندگان تأیید نشده است.

## بحث

در گردش، می‌تواند به جهش و ایجاد HPAI ختم شود. با این حال، یکی از اصلی‌ترین نگرانی‌ها درباره استفاده از واکسن، پیامدهای احتمالی استفاده از آن در صادرات تولیدکنندگان مربوط است، زیرا ممکن است شرکای بین‌الملل تصمیم بگیرند که از مناطقی که واکسن استفاده می‌کنند، واردات نداشته باشند و به دنبال آن اقتصاد ایالت، منطقه یا تمام کشور تحت تأثیر قرار گیرد (۲۷،۲۹). در نتیجه هر تصمیمی درباره واکسیناسیون در شیوع بعدی HPAI، نیازمند بررسی دقیق ایمنی، کارایی و تحلیل هزینه-منفعت واکسیناسیون است و باید اثرهای زیست محیطی و پیامدهای استفاده از آن در صنعت و تجارت به دقت بررسی شود (۲۳،۴۹). پیامدهای واکسیناسیون در تجارت بین‌الملل، یکی از فاکتورهای اصلی ممانعت کننده استفاده از واکسن حتی در شرایط اضطراری در تایلند و آمریکا بوده، اما در کشورهایی مانند ویتنام و اندوزی که سهم صادرات محدود داشتند، نگرانی به مراتب کم‌تری وجود داشته است (۲۹،۴۹).

برابر تجربه‌های پیشین، برنامه ملی ایمن‌سازی وسیع جمعیت طیور یک کشور، به علت نیاز به امکانات لجستیک، منابع مالی و انسانی گسترده، در بسیاری از کشورها منطقی و عملیاتی نیست و در صورت تصمیم برای استفاده از واکسن باید به طور محدود و هدفمند در جمعیتی که بیش‌تر در معرض خطر هستند و در منطقه جغرافیای خاص صورت گیرد (۱۷،۱۸،۲۳). این‌که کدام طیور و چه منطقه‌ای باید انتخاب شود، نیازمند نظام مراقبت کارآمد، بهره‌مندی از داده‌های اپیدمیولوژیک و مدل‌سازی بیماری

واکسن ابزار مناسبی برای مدیریت موقت HPAI و حمایت از امنیت غذایی و ارتقای وضعیت معیشتی به‌ویژه در کشورهای کم‌تر توسعه‌یافته و منطقه‌های روستایی است (۶،۱۸). واکسن در منطقه‌هایی که ویروس اندمیک شده است، در جمعیت‌های در معرض خطر برای مدت محدود در طی ریشه‌کنی و یا برای جلوگیری از گسترش ویروس در گروه‌های خاص حیوانات، یکی از موفق‌ترین راهکارها است (۲۴،۲۹،۴۲). با این حال، به علت مشابه نبودن زیرساخت‌های صنعتی و اقتصادی کشورها و تفاوت در دسترسی به منابع و سایر متغیرها، نمی‌توان هیچ نسخه مشترکی برای همه، درباره استفاده از واکسیناسیون علیه آنفلوانزای فوق‌حاد پرندگان توصیه کرد. در شرایطی که کشورها تصمیم به استفاده از واکسن می‌گیرند، سیاست‌گذاری آگاه از شواهد موجب انتظار واقع‌بینانه از محدودیت‌های واکسن‌های تجاری می‌شود و امکان حمایت داخلی و ارتقای زیرساخت‌های ملی را مهیا می‌سازد. در دسترس بودن و بهره‌مندی از ذخیره‌ی مناسب واکسن برای موقعیت‌های اورژانسی ضروری است، اما این مسأله ضمانت تصمیم‌گیری یا اجبار برای استفاده نیست و در هر مورد باید مزایا و معایب به دقت سنجیده شود که واکسیناسیون پیامدهای اقتصادی بیش‌تری را تحمیل نکند و یا وضع اپیدمیولوژی بیماری را پیچیده‌تر ننماید (۲۱،۲۴،۴۴).

هم‌چنین عدم استفاده از واکسن علیه سویه‌های H5 و H7 LPAI

## نتیجه‌گیری

سیاست‌گذاری آگاه از شواهد موجب انتظار واقع‌بینانه از محدودیت‌های واکسن‌های تجاری می‌شود و امکان حمایت داخلی و ارتقای زیرساخت‌های ملی را مهیا می‌سازد. عدم دسترسی به واکسن‌های با کارایی و اثربخشی منطقی و سطح پوشش ناکافی از یک سو، همچنین هزینه‌گزار و نیاز به نیروی انسانی بسیار باعث می‌شود حمایت مالی، سیاسی و همکاری ذی‌نفعان در مراحل نخست استفاده از واکسن، پس از مدتی کاهش یافته و عدم پیش‌بینی برنامه خروج، ختم به واکسیناسیون معمول و پذیرش بومی بودن ویروس شود. ضروری است متولیان امر، در درجه‌ی نخست تمرکز منابع و امکانات را معطوف به برقراری امنیت زیستی نموده و تنها به شرط تأمین امنیت زیستی، برای ذخیره‌ی واکسن اثربخش و دارای سویه بذر هم‌خوان با ویروس در گردش، اقدام نمایند.

است، تا برنامه واکسیناسیون کارآمدی طراحی شود. باید توجه داشت که زمان جایگزین و دوره تولیدی در طیور کوتاه است و ایجاد جمعیت بدون ایمنی لازم در بین طیور واکسینه شده و یا حساس به ویروس، منجر به حفظ ویروس و شکست واکسیناسیون می‌شود. همین‌طور کشورهای با میزان بالای واحدهای طیور کوچک و نیمه صنعتی، نیاز به طراحی برنامه اختصاصی دارند که این سطح بالای جمعیت با امکانات ایمنی زیستی پایین را تحت پوشش قرار دهند (۱۸،۲۲،۲۴،۴۲).

در بررسی اخیر مشخص شده بیش‌تر کشورها ریشه‌کنی سریع به شیوه‌ی معدوم‌سازی<sup>۱</sup> را ترجیح می‌دهند. اگر اپیدمی بسیار گسترده بود و روش‌های یاد شده به نتیجه نرسید، به واکسیناسیون به عنوان یک روش محدود برای طیور دارای ارزش بالا، گونه‌های در معرض انقراض و یا پرندگانی که در اسارت و باغ وحش نگهداری می‌شوند، تنها در صورتی که تمام روش‌های دیگر بی‌نتیجه باشند، فکر می‌کنند (۱۸،۲۴).

توسعه واکسن‌های جدید با کارایی بالا می‌تواند تا حدودی در رفع نگرانی‌ها مؤثر باشد. به علت مشکلات کیفی واکسن‌های تجاری موجود، مطالعه‌های توسعه‌ای واکسن، به سبب اطمینان از در اختیار داشتن ابزارهای متعدد در شرایط بحرانی ضروری است (۲۲،۴۹). آنچه که بیش از همه نیازمند توجه است، ضرورت استفاده از بذر هم‌خوان با سویه‌های در گردش در تهیه واکسن‌ها است، همان‌طور که عدم هم‌خوانی بذر واکسن‌های تجاری موجود مانع بهره‌مندی از آن‌ها علیه همه‌گیری H5N2 و H5N8 سال ۲۰۱۵ در ایالت متحده آمریکا شده است (۳۷،۴۴،۴۵).

در ایران، در دو دهه‌ی اخیر آنفلوآنزای پرندگان به عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های صنعت پرورش طیور مطرح بوده و با وجود واکسیناسیون گسترده علیه تحت تیپ H9N2 LPAI که نخستین بار در سال ۱۳۷۷ گزارش شد، این ویروس در کشور بومی شده و سالیانه موارد متعددی از آلودگی ناشی از آن در طیور صنعتی و بومی کشور گزارش می‌شود (۵۰-۵۲). با توجه به تجربه‌های پیشین واکسیناسیون علیه LPAI در کشور، ضروری است به این امر مهم توجه داشت که امنیت زیستی پاشنه آشیل تمام راهکارهای کنترل و پیشگیری آنفلوآنزای فوق‌حاد است. اگر امکان برقراری و حفظ امنیت زیستی بالا وجود ندارد، منطقی است نگرش خوش‌بینانه نسبت به یافته‌های حاصل از واکسیناسیون نداشت.

<sup>۱</sup>Stamping-out

## منابع

- ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Retrieved 10 October 2018. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- CDC. Influenza Type A Viruses. Retrieved 10 October 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm>.
- CFSPH. Highly Pathogenic Avian Influenza Technical Factsheet 2016. Available from: [http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/highly\\_pathogenic\\_avian\\_influenza.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/highly_pathogenic_avian_influenza.pdf).
- OIE. Avian influenza (infection with avian influenza viruses) Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals [Internet]. 2015; Chapter 2.3.4. Available from: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.03.04\\_AI.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf).
- Capua I, Cattoli G. Prevention and control of highly pathogenic avian influenza with particular reference to H5N1. *Virus research*. 2013; 178: 114-20.
- Swayne DE, Spackman E, Pantin-Jackwood M. Success factors for avian influenza vaccine use in poultry and potential impact at the wild bird–agricultural interface. *EcoHealth*. 2014; 11: 94-108.
- Spickler AR, Roth JA. NAHEMS Guidelines: Vaccination for Contagious Diseases, Appendix C: Vaccination for High Pathogenicity Avian Influenza. Last updated August 2015; 22-118. Available from: <http://www.cfsph.iastate.edu/pdf/fad-prep-nahems-appendix-c-vaccination-for-high-pathogenic-avian-influenza>.
- Ghafouri SA, GhalyanchiLangeroudi A, Maghsoudloo H, Khaltabadifarahani R, Abdollahi H, Tehrani F, et al. Clade 2.3.4.4 avian influenza A (H5N8) outbreak in commercial poultry, Iran, 2016: the first report and update data. *Tropical animal health and production*. 2017; 49: 1089-93.
- OIE. Update on highly pathogenic avian influenza in animals (type H5 and H7) [Internet]. Available at: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public%5C.%5Ctemp%5Creports/en\\_fup\\_0000023659\\_20170505\\_133144.pdf](http://www.oie.int/wahis_2/public%5C.%5Ctemp%5Creports/en_fup_0000023659_20170505_133144.pdf). 2017.
- Lee D-H, Bertran K, Kwon J-H, Swayne DE. Evolution, global spread, and pathogenicity of highly pathogenic avian influenza H5Nx clade 2.3. 4.4. *Journal of veterinary science*. 2017; 18(S1):269-80.
- OIE. Immediate notification report, Ref OIE: 3923 , Country: Iran. 2006.
- Ghafouri SA, GhalyanchiLangeroudi A, Maghsoudloo H, Tehrani F, Khaltabadifarahani R, Abdollahi H, et al. Phylogenetic study-based hemagglutinin (HA) gene of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) detected from backyard chickens in Iran, 2015. *Virus genes*. 2017; 53: 117-20.
- Fallah Mehrabadi MH, Bahonar A, Mirzaei K, Molouki A, Ghalyanchilangeroudi A, Ghafouri SA, et al. Prevalence of avian influenza (H9N2) in commercial quail, partridge, and turkey farms in Iran, 2014–2015. *Tropical Animal Health and Production*. 2017; 1-6.
- Beerens N, Heutink R, Bergervoet SA, Harders F, Bossers A, Koch G. Multiple Reassorted Viruses as Cause of Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N8) Virus Epidemic, the Netherlands, 2016. *Emerging infectious diseases*. 2017; 23: 1974.
- Lee D-H, Sharshov K, Swayne DE, Kurskaya O, Sobolev I, Kabilov M, et al. Novel reassortant clade 2.3. 4.4 avian influenza A (H5N8) virus in wild aquatic birds, Russia, 2016. *Emerging infectious diseases*. 2017; 23: 359.
- OIE. Update on highly pathogenic avian influenza in animals (type H5 and H7) [Internet]. Available at: [http://www.oie.int/wahis\\_2/temp/reports/en\\_imm\\_0000025874\\_20180205\\_185928.pdf](http://www.oie.int/wahis_2/temp/reports/en_imm_0000025874_20180205_185928.pdf) 2018 [Available from: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page\\_refer=MapFullEventReport&reportid=25874](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=25874)].
- Makenali SA. Is it necessary to use targeted prevention vaccination in the control of highly pathogenic avian influenza in our country? Retrieved July 2019. Available from: <http://hakimemehr.ir/fa/news/39358/>.
- Swayne DE. Impact of vaccines and vaccination on global control of avian influenza. *Avian diseases*. 2012; 56: 818-28.
- Nalin DR. Evidence based vaccinology. *Vaccine*. 2002; 20: 1624-30.
- Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Dávila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public health reports*. 2007; 122: 811.
- Raooofi A, Badiei A, Moosakhani F, Baradaran-Seyed Z. Effectiveness evaluation of inactivated vaccines against bovine viral diarrhea and infectious bovine rhinotracheitis. *Journal of Veterinary Research*. 2013; 68: 287-95.
- OFFLU. OFFLU technical meeting: Developing guidance on vaccines and vaccination against HPAI from lessons learned. . 2013; 1-11. Available from: [http://www.offlu.net/fileadmin/home/en/meeting-reports/pdf/OFFLU\\_Beijing\\_2013/OFFLU\\_Recommendations\\_Beijing\\_Dec\\_2013\\_final.pdf](http://www.offlu.net/fileadmin/home/en/meeting-reports/pdf/OFFLU_Beijing_2013/OFFLU_Recommendations_Beijing_Dec_2013_final.pdf)
- Spackman E, Pantin-Jackwood MJ. Practical aspects of vaccination of poultry against avian influenza virus. *The Veterinary Journal*. 2014; 202: 408-15.
- Swayne D, Pavade G, Hamilton K, Vallat B, Miyagishima K. Assessment of national strategies for control of high-pathogenicity avian influenza and low-pathogenicity notifiable avian influenza in poultry, with emphasis on vaccines and vaccination. *Revue Scientifique et Technique-OIE*. 2011; 30: 839.
- Cattoli G, Fusaro A, Monne I, Coven F, Joannis T, El-Hamid HSA, et al. Evidence for differing evolutionary dynamics of A/H5N1 viruses among countries applying or not applying avian influenza vaccination in poultry. *Vaccine*. 2011; 29: 9368-75.
- Le TH, Nguyen NTB. Evolutionary dynamics of highly pathogenic avian influenza A/H5N1 HA clades and vaccine implementation in Vietnam. *Clinical and experimental vaccine research*. 2014; 3: 117-27.
- USDA-APHIS. HPAI and Vaccine Use 2015. Available from: [https://www.aphis.usda.gov/publications/animal\\_health/2015/fs-hpai-vaccine-use.pdf](https://www.aphis.usda.gov/publications/animal_health/2015/fs-hpai-vaccine-use.pdf).
- Suarez DL. DIVA vaccination strategies for avian influenza virus. *Avian diseases*. 2012; 56: 836-44.
- Les Simsa AT, von Dobschuetz S, Gardnerb E, Aguannob R. Rational use of vaccination for prevention and control of H5 highly pathogenic avian influenza. 2016.
- USDA. Policy and Approach to HPAI Vaccination 2016. Available from: [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/animal\\_dis\\_spec/poultry/downloads/hpai\\_policy.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_dis_spec/poultry/downloads/hpai_policy.pdf).
- Neiderer J. Leaky vaccines could lead to more virulent pathogens 2016. Available from: <http://blogs.plos.org/thestudentblog/2016/01/08/leakyv>

- ccines/.
32. Read AF, Baigent SJ, Powers C, Kgosana LB, Blackwell L, Smith LP, et al. Imperfect vaccination can enhance the transmission of highly virulent pathogens. *PLoS Biology*. 2015; 13: e1002198.
  33. Eggert D, Thomas C, Spackman E, Pritchard N, Rojo F, Bublot M, et al. Characterization and efficacy determination of commercially available Central American H5N2 avian influenza vaccines for poultry. *Vaccine*. 2010; 28: 4609-15.
  34. Lee C-W, Senne DA, Suarez DL. Effect of vaccine use in the evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza virus. *Journal of virology*. 2004; 78: 8372-81.
  35. Forrest HL, Garcia A, Danner A, Seiler JP, Friedman K, Webster RG, et al. Effect of passive immunization on immunogenicity and protective efficacy of vaccination against a Mexican low pathogenic avian H5N2 influenza virus. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013; 7: 1194-201.
  36. USDA-APHIS. Highly Pathogenic Avian Influenza Response Plan, The Red Book. USDA APHIS, Veterinary Services, National Preparedness and Incident Coordination Center 2017. Available from: [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/emergency\\_management/downloads/hpai\\_response\\_plan.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/hpai_response_plan.pdf).
  37. USDA. Highly Pathogenic Avian Influenza H5(EA)- Status of Vaccines for Avian Species' Immunization in the United States. Executive Summary 2015. Available from: [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/downloads/animal\\_diseases/ai/hpai-vaccination-technical-doc.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/downloads/animal_diseases/ai/hpai-vaccination-technical-doc.pdf).
  38. Olejnik B. USDA awards two AI vaccine contracts 2015. Available from: [http://www.poultrytimes.com/poultry\\_today/article\\_67191c1e-9230-11e5-8c53-3bb21b99a9b5.html](http://www.poultrytimes.com/poultry_today/article_67191c1e-9230-11e5-8c53-3bb21b99a9b5.html).
  39. USDA-APHIS. USDA Adds Avian Influenza Vaccine Doses to the National Veterinary Stockpile 2016 [Available from: [https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa\\_by\\_date/sa\\_2015/sa\\_10/ct\\_ai\\_vaccines](https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa_2015/sa_10/ct_ai_vaccines)].
  40. Rahn J, Hoffmann D, Harder T, Beer M. Vaccines against influenza A viruses in poultry and swine: Status and future developments. *Vaccine*. 2015; 33: 2414-24.
  41. Otte J, Hinrichs J, Rushton J, Roland-Holst D, Zilberman D. Impacts of avian influenza virus on animal production in developing countries. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*. 2008; 3: 18.
  42. Domenech J, Dauphin G, Rushton J, McGrane J, Lubroth J, Tripodi A, et al. Experiences with vaccination in countries endemically infected with highly pathogenic avian influenza: the Food and Agriculture Organization perspective. *Revue scientifique et technique*. 2009; 28: 293.
  43. Villanueva-Cabezas JP, Coppo MJ, Durr PA, McVernon J. Vaccine efficacy against Indonesian Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017; 35: 4859-69.
  44. USDA-APHIS. Final Report for the 2014-2015 Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in the United States 2016. Available from: [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/emergency\\_management/downloads/hpai/2015-hpai-final-report.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/hpai/2015-hpai-final-report.pdf).
  45. USDA-APHIS. HPAI Preparedness and Response Plan. 2016. Available from: [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/downloads/animal\\_diseases/ai/hpai-preparedness-and-response-plan-2015.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/downloads/animal_diseases/ai/hpai-preparedness-and-response-plan-2015.pdf).
  46. Suarez DL, Pantin-Jackwood MJ. Recombinant viral-vectored vaccines for the control of avian influenza in poultry. *Veterinary microbiology*. 2017; 206: 144-51.
  47. Santos JJ, Obadan AO, Garcia SC, Carnaccini S, Kapczynski DR, Pantin-Jackwood M, et al. Short-and long-term protective efficacy against clade 2.3.4.4 H5N2 highly pathogenic avian influenza virus following prime-boost vaccination in turkeys. *Vaccine*. 2017; 35: 5637-43.
  48. Kandeil A, Sabir JS, Abdelaal A, Mattar EH, El-Taweel AN, Sabir MJ, et al. Efficacy of commercial vaccines against newly emerging avian influenza H5N8 virus in Egypt. *Scientific reports*. 2018; 8: 9697.
  49. APHIS-HPAI. Highly Pathogenic Avian Influenza Fall Planning Workshop: Summary and Next Steps. 2015.
  50. Hablolvarid M. Influenza disease: A review on epidemiological studies, pathogenesis and genetically alteration upon the avian influenza viruses circulating in Iran, on the field of veterinary medicine and medicine in two recent decades. *Veterinary Journal (Pajouhesh & Sazandegi)*. 2016; 29: 17-31.
  51. Fallah Mehrabadi M, Bahonar A, Vasfi Marandi M, Sadzadeh A, Tehrani F, Salman M. Sero-survey of Avian Influenza in backyard poultry and wild bird species in Iran—2014. *Preventive Veterinary Medicine*. 2016; 128: 1-5.
  52. Fallah Mehrabadi M, Bahonar A, Tehrani F, Vasfi Marandi M, Sadzadeh A, Ghafouri SA, et al. Avian Influenza H9N2 Seroepidemiological Survey in Rural Domestic Poultry of Iran. *IrJE*. 2015; 10: 1-8

# Control of Highly Pathogenic Avian Influenza by Evidence-Based Vaccinology: Past Progress, Future Prospect

Baradaran Seyed Z, Pishraft Sabet L, Fallah Mehrabadi MH

Assistant Professor, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran

Corresponding author: Pishraft Sabet L, lsabet@rvsri.ac.ir

(Received 18 May 2018; Accepted 29 September 2018)

**Background and Objectives:** Highly pathogenic avian influenza (HPAI) viruses are particularly important due to huge economic consequences and public health concerns. During recent years, because of the severity of epidemics and failure in the control and eradication of HPAI, vaccination has been introduced into the National Prevention and Control Program of some countries, including Iran. This article discusses the role of vaccination in the control of HPAI, the characteristics and constraints of the vaccine, types of commercial vaccines, and previous experiences.

**Methods:** Scientific databases were searched to collect essential evidence on the role of vaccination in controlling HPAI in a variety of poultry and birds with no time and language restrictions. The articles related to the efficacy and effectiveness of the commercial vaccines on at a national level or population-based studies in some farms were included in present study.

**Results:** Because of the high pathogenicity and variability of the influenza virus as well as the shortcomings of some commercial vaccines in prevention of virus transmission, vaccination should only be taken into consideration when all other methods of disease control are ineffective. The consequences of the use of vaccines containing the seeds non-antigenically matched with the circulating strains have been reported frequently.

**Conclusion:** In the national vaccination program, informed policymaking requires evidence based vaccinology that can facilitate development of the national infrastructure with awareness of the limitations of commercial vaccines and the realistic expectations of logistic, financial, and human resources.

**Keywords:** Avian influenza, Highly pathogenic, Vaccine, H5N8