

Primena profilaktičkih vakcina kod starih

Biljana Bufan

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju, e-mail: bbiljana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Produženje ljudskog veka i povećanje broja starih (stariji od 65 godina) na svetskom nivou nosi sa sobom izazove za javno-zdravstveni sistem jer se radi o populaciji podložnoj infektivnim bolestima. Vakcinacija je jedan od načina prevencije ovih bolesti. U cilju poboljšanja kvaliteta života, smanjenja komplikacija bolesti, hospitalizacija i mortaliteta starih, mnoge evropske države i Sjedinjene Američke Države, kod starih osoba, preporučuju vakcinaciju protiv gripa, pneumokoka, varičela-zoster virusa (VZV), kao i „booster” vakcinacije protiv tetanusa, pertusisa i difterije. Razlog veće podložnosti infektivnim bolestima i manjoj efikasnosti vakcina kod starih su starenjem uslovljene promene koje pogađaju imunski sistem, a koje utiču na njegovu funkciju. Sezonska vakcina protiv gripa se u većini evropskih zemalja preporučuje starijima od 65 godina. Budući da je njena efikasnost niža kod starih nego kod odraslih osoba, razvijaju se strategije koje bi prevazišle ovaj problem (uključivanje adjuvansa u formulaciju, povećanje doze, promena puta unošenja antigena, razvoj vektorskih vakcina). Protiv pneumokoka su dostupne polisaharidna i konjugovana vakcina, a podaci o njihovoj efikasnosti su nekonzistentni. Vakcina protiv VZV je atenuisana, živa vakcina i pokazala se efikasna u smanjenju incidencije herpes zoster i post-herpetične neuralgije.

Podizanje svesti o značaju vakcinacije starih osoba i razvoj vakcina prilagođenih ovoj populaciji su od velikog značaja za očuvanje njihovog zdravlja.

Ključne reči: stare osobe, sezonska vakcina protiv *Virus influenzae*, vakcina protiv *Streptococcus pneumoniae*, vakcina protiv *Varicella-zoster virus*

Uvod

Starenje svetske populacije je globalni trend. Prema podacima Ujedinjenih nacija (UN) broj osoba starijih od 60 godina u svetu u 2017. godini iznosio je 962 miliona, što je dvostruko više od onog zabeleženog pre 37 godina. Pretpostavka je da će se ovakav trend starenja populacije nastaviti i da će se do 2050. godine broj starih osoba udvostručiti i čak premašiti broj adolescenata i mladih (1). Kada je u pitanju zastupljenost stare populacije, u 2017. godini, posmatrano na svetskom nivou, jedna od osam osoba bila je starija od 60 godina, dok je u Evropi udeo starih osoba iznosio oko 20 %. Prema projekcijama UN-a, 2050. godine oko 20 % svetske populacije će činiti stariji od 60 godina, dok će taj procenat u Evropi iznositi oko 35 % (1).

Produženje ljudskog životnog veka i starenje populacije, nastalo kao rezultat napretka medicine i poboljšanja socio-ekonomskih prilika, donelo je i nove izazove zdravstvenom sistemu svake zemlje, između ostalog i sa stanovišta kontrole i prevencije infektivnih bolesti. Naime, poznato je da stare osobe češće obolevaju od infektivnih bolesti, da su kod njih češći teži oblici bolesti, hospitalizacije i smrtni ishodi, u poređenju sa zdravim, mladim odraslim osobama (1, 2, 3). Razlog za ovo jesu intrinzične promene kojima podleže imunski sistem tokom fiziološkog starenja organizma i koje stare osobe čine podložnijim infektivnim bolestima, ali i hronične bolesti i primenjena terapija koji takođe mogu da kompromituju imunski sistem (5, 6, 7).

Prevencija infektivnih bolesti u populaciji starih jeste važna mera koju treba preduzeti sa ciljem postizanja zdravog starenja i unapređenja kvaliteta života u starosti (3, 6, 8). Najefikasnija mera prevencije infektivnih bolesti je vakcinacija i dok se ova mera uspešno primenjuje kod dece, programi vakcinacije tokom života i vakcinacija stare populacije često su potcenjeni (8). Mnoge evropske države i Sjedinjene Američke Države (SAD) preporučuju vakcinaciju odraslog stanovništva i starih osoba protiv infekcija koje su značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u populaciji starijih od 65 i 85 godina (6). Preporuke se odnose na primenu sezonske vakcine protiv *Virus influenzae* i vakcine protiv *Streptococcus pneumoniae* i preporučuju se odraslima koji boluju od hroničnih bolesti i starijima od 50, 60 ili 65 godina, zavisno od države. Takođe, preporučuje se i primena „booster” doze vakcine protiv tetanusa, difterije i pertusisa svakih 10 godina, a u nekim državama i skraćenje intervala njihove primene kod starijih od 65 godina zbog bržeg opadanja nivoa zaštitnih antitela u ovoj populaciji (8). U nekim državama (Austrija, Francuska, Češka, Grčka, Italija, Ujedinjeno Kraljevstvo, SAD) starim osobama se savetuje i vakcinacija protiv *Varicella-zoster virus* (VZV) radi prevencije njegove reaktivacije (5, 6, 8, 9). Nažalost, imunogenost i efikasnost većine danas dostupnih vakcina je niža kod starih osoba u poređenju sa mladima. Razlog za to je isti kao i za povećanu osetljivost na infekcije, tj. starenje imunskog sistema (6, 8, 10).

Starenje imunskog sistema

Starenje imunskog sistema je proces koji se odvija tokom starenja organizma i on ne podrazumeva progresivno smanjenje funkcije imunskog sistema, već se ogleda u složenom remodelovanju njegovih funkcija, pri čemu dolazi do progresivnog smanjenja efikasnosti nekih funkcija, dok druge ostaju nepromenjene ili se čak pojačavaju (11). Istraživanja na ovom polju su intenzivirana poslednjih godina, i očekuje se da bi mogla biti važna za dizajniranje vakcina koje bi bile efikasne kod starih (10).

Promene povezane sa starenjem pogađaju gotovo sve komponente imunskog sistema: a) ćelije urođenog i adaptivnog imuniteta, b) mikrosredinu u limfnim i drugim organima u kojima se nalaze ćelije imunskog sistema i c) solubilne faktore koji interaguju sa ćelijama imunskog sistema i mikrosredinom, a koji su važni za započinjanje, održavanje i završetak imunskog odgovora, i za homeostazu imunskog sistema (7).

Kada je reč o ćelijama urođenog imuniteta, nađeno je da granulociti i makrofagi starih jedinki imaju smanjenu sposobnost fagocitoze i produkcije mikrobicidnih supstanci (reaktivnih kiseoničnih radikala i azot-monoksida), što se dovodi u vezu sa lošijom prognozom bakterijskih infekcija i sepsom u ovoj populaciji (12, 13). Urođenoubilačke (*engl.* natural killer, NK) ćelije, koje imaju ulogu u ubijanju inficiranih ćelija, kod starih osoba pokazuju smanjenu citotoksičnu aktivnost i sposobnost produkcije citokina (14). Dendritske ćelije (DĆ) su profesionalne antigen-prezentujuće ćelije i ključne su za pokretanje i usmeravanje adaptivnog imunskog odgovora. Promene kojima podležu ove ćelije tokom starenja kod ljudi i glodara, ogledaju se u smanjenom preuzimanju antigena i/ili mikroorganizama, smanjenoj sposobnosti migracije i smanjenom ispoljavanju kostimulatornih molekula i produkciji citokina, što su sve aktivnosti važne za stimulaciju T-ćelijskog odgovora (15, 16, 17, 18). Takođe, opisana je i smanjena sposobnost ovih ćelija da vrše unakrsnu prezentaciju tj. prezentaciju antigena zaraženih ćelija CD8⁺ T-limfocitima (19). Starenjem DĆ i makrofagi pokazuju smanjenu sposobnost da odgovore na molekulske obrasce patogena, tj. molekule mikroorganizama (16, 20). Tačnije, DĆ i makrofagi prepoznaju patogene zahvaljujući receptorima na svojoj površini koji detektuju molekulske obrasce koji su zajednički za patogene (*engl.* pathogen-associated molecular patterns), a koji su nazvani receptori za prepoznavanje obrazaca (*engl.* pattern recognition receptors, PRR). Ovi receptori obuhvataju: receptore slične Tollu (*engl.* Toll-like receptors, TLR), receptore slične NOD-u (*engl.* NOD-like receptors), receptore slične RIG-u (*engl.* RIG-like receptors) i druge (12, 13, 20). Smanjenje nivoa ispoljenosti ovih receptora i/ili poremećaji u prenosu signala koje ćelija dobija posredstvom ovih receptora mogli bi da budu značajni za efikasnost odgovora na vakcine i za slabiji ishod vakcine kod starih osoba (7, 20, 21).

Sveukupno, promene koje pogađaju ćelije urođenog imuniteta tokom starenja utiču na smanjenje preuzimanja antigena na mestu aplikacije vakcine, smanjenje aktivacije antigen-prezentujućih ćelija i stimulacije antigen-specifičnog adaptivnog imuniteta, što za rezultat ima smanjenu efikasnost vakcina (22, 23).

T- i B-limfociti, ćelije adaptivnog imuniteta, podležu značajnim promenama tokom starenja. Pre svega, promene se dešavaju na nivou primarnih limfnih organa: timusa, u kome sazrevaju T-limfociti, i kostne srži, u kojoj sazrevaju B-limfociti (24, 25), gde dolazi do smanjenog stvaranja naivnih limfocita. Ovo ima za posledicu povećanje broja memorijskih T-limfocita, te se odnos naivnih i memorijskih T-limfocita u okviru pula ukupnih T-limfocita kod starih menja u korist memorijskih limfocita (7, 26). Sa smanjenjem broja naivnih T-limfocita kod starih osoba, smanjuje se efikasnost imunskog odgovora na nove antigene (27).

Pored populacionih promena, starenjem dolazi do promena i na nivou pojedinačnih T- i B-limfocita. Neke od promena koje pogađaju T-limfocite su: smanjena sposobnost da odgovore na stimulaciju antigenom, defekt u prenosu signala posredstvom T-ćelijskog receptora, smanjeno ispoljavanje koreceptorskih molekula, aktivacionih markera i markera diferencijacije, smanjena sekrecija interleukina (IL)-2 i proliferacija nakon stimulacije od strane antigen-prezentujućih ćelija (7, 28).

Humoralni imunski odgovor, koji je posredovan B-limfocitima, takođe je kompromitovan kod starih osoba i miševa i on je i kvantitativno (smanjena produkcija antigen-specifičnih antitela, smanjeno trajanje protektivnog imuniteta) i kvalitativno (povećan/smanjen aviditet antigen-specifičnih antitela, promenjen izotipski profil antitela) promenjen u odnosu na odgovor mladih jedinki (29, 30, 31). Ove promene mogu biti rezultat intrinzičnih defekata B-limfocita starih osoba i/ili poremećene interakcije sa pomoćničkim T-limfocitima, što je naročito važno kada su u pitanju T-zavisni, proteinski antigeni (7). Do poremećaja interakcije sa pomoćničkim T-limfocitima može doći zbog intrinzičnih promena koje pogađaju ove ćelije tokom starenja, uključujući i smanjenje sposobnosti ovih ćelija da migriraju u sekundarne limfne organe (32).

Uticaj na migratornu sposobnost ćelija imunskog sistema, a samim tim i na razvoj i oblikovanje imunskog odgovora, mogu da imaju i promene koje se dešavaju u sekundarnim limfnim organima (7, 28). U limfnim čvorovima starih miševa uočen je smanjen broj stromalnih ćelija (pre svega fibroblastnih retikularnih ćelija) koje imaju ulogu u transportu hemokina i usmeravanju kretanja ćelija i njihovim međusobnim interakcijama (DĆ/T-limfociti, B-limfociti/T-limfociti) (7, 28). Takođe, u limfnim čvorovima starih uočavaju se i fibrozne promene koje mogu negativno da utiču na migraciju i interakcije imunskih ćelija tokom imunskog odgovora (28).

Važna karakteristika starenja, koja ima značajan uticaj na podložnost zaraznim bolestima i na imunski odgovor na vakcine je i progresivna, sistemska, sterilna,

hronična inflamacija niskog intenziteta (*engl.* inflammaging) (33). Ovo stanje se odlikuje hroničnom aktivacijom ćelija urođenog imuniteta, pre svega makrofaga i karakterišu ga povišeni nivoi pro-inflamatornih citokina (IL-1, IL-6, faktor nekroze tumora- α), ali i drugih pro-inflamatornih medijatora (hemokini, proteini akutne faze) u krvi i tkivima (33). Pretpostavlja se da je ovakvo stanje posledica nakupljanja oštećenih i izmenjenih molekula i ćelijskog debrisa (zbog povećanog stvaranja ili smanjenog uklanjanja), koji za uzvrat stimulišu ćelije urođenog imuniteta (pre svega makrofage) (33, 34). Drugi faktori koji doprinose nastanku i održavanju ovakvog stanja su i hronična infekcija koju izaziva *Cytomegalovirus*, poremećaj funkcije mitohondrija, promene na nivou crevne mikrobiote koje su uslovljene starenjem, hronični stres, da pomenemo samo neke (34, 35). Povezanost hronične inflamacije niskog intenziteta i slabijeg odgovora na vakcine pokazali su McElhaney i saradnici (36), te se smatra da bi ovaj faktor trebalo uzeti u obzir prilikom razvoja strategija za povećanje efikasnosti vakcina za stare (35).

Većina vakcina koje se danas primenjuju stimuliše humoralni imunitet, tj. sintezu neutrališućih antitela. Razvoj humoralnog imunskog odgovora je proces koji uključuje: aktivaciju antigen-prezentujućih ćelija, njihovu migraciju u drenirajuće limfne čvorove gde aktiviraju pomoćničke T-limfocite, interakciju pomoćničkih T-limfocita sa B-limfocitima, formiranje germinativnih centara i sazrevanje B-limfocita u plazma ćelije i memorijske ćelije (10).

Vakcine koje se danas primenjuju su dizajnirane uglavnom za decu i mlade i nisu sasvim efikasne u zaštiti starih (6, 35). Naime, u poređenju sa mladim osobama, imunski odgovor na vakcinaciju je kod starih slabiji, uz čest izostanak dugotrajnog zaštitnog imuniteta, što ove osobe dovodi u povećan rizik od obolevanja od infektivnih bolesti (28). Razlog za to su, prethodno navedene starenjem-uslovljene promene, pre svega adaptivnog imuniteta, koji bi trebao da obezbedi antigen-specifičan i dugotrajan imunitet (28). Prema tome, jasno je da postoji potreba da se strategija vakcinacije i vakcine prilagode starim osobama, odnosno da se poveća njihova efikasnost kod starih.

U nastavku će se razmatrati vakcine čija se upotreba preporučuje starim osobama, sa akcentom na sezonsku vakcinu protiv gripa, zbog značaja ove infekcije za ovu vulnerabilnu populaciju.

Profilaktičke vakcine čija se upotreba preporučuje kod starih

Sezonska vakcina protiv gripa

Grip je akutna zarazna bolest respiratornog trakta i epidemije se javljaju sezonski. Izazivač je *Virus influenzae*. Najveći broj slučajeva obolevanja (oko 80 %) beleži se u periodu godine koji obično traje 8 do 10 nedelja i karakterističan je za region. U umerenom klimatskom pojasu obe hemisfere sezona gripa se javlja u periodu od kasne

jeseni do ranog proleća kada niske temperature i vlažnost pogoduju širenju virusa (22, 37). Pandemije gripa se javljaju sporadično i sa nepredvidivom učestalošću. U poslednjih sto godina zabeležene su četiri pandemije (1918, 1957, 1968 i 2009. godine) i one su odnele milione života širom sveta (37).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) procenjuje da 5-15 % populacije bude inficirano virusom gripa u epidemijama. Smatra se da gotovo 1 milijarda osoba godišnje oboli od ove bolesti, od toga tešku formu bolesti razvije 3 do 5 miliona, dok 250 000 do 500 000 infekcija ovim virusom ima smrtni ishod (22).

Povećani rizik od obolevanja od težih formi bolesti imaju: deca mlađa od 5 godina, trudnice, osobe sa hroničnim bolestima i posebno osobe starije od 65 godina (38). Kod zdravih starih (65 godina starosti i starijih) osoba, za razliku od zdravih odraslih, sezonska infekcija virusom gripa može da predstavlja ozbiljan zdravstveni problem, koji se ogleda u povećanom riziku obolevanja od teških oblika gripa, ali i većim rizikom da se ova infektivna bolest završi letalno (22). Većina smrtnih ishoda (preko 90 %) koji su direktno ili indirektno povezani sa infekcijom ovim virusom u razvijenim zemljama beleži se u populaciji starih. Takođe, rizik od smrtnog ishoda koji je povezan sa infekcijom virusom influence značajno se povećava posle 65. godine života (39).

Imajući u vidu ove podatke, vakcinacija starih (stariji od 65 godina) protiv gripa se preporučuje u mnogim državama sa ciljem smanjenja komplikacija, hospitalizacija i mortaliteta od ove bolesti (5, 8, 22). Vakcina protiv gripa se preporučuje i kao mera prevencije kardiovaskularnih bolesti budući da je pokazana efikasnost od 15-40 % u prevenciji akutnog infarkta miokarda (40). Međutim, uprkos preporukama, pokrivenost stare populacije vakcinom protiv gripa značajno varira od države do države (22).

Virus influenzae i vakcina

Virus influenzae pripada porodici *Orthomyxoviridae*. Od četiri tipa ovog virusa (A, B, C i D), od značaja za humanu patologiju su tipovi A i B, dok se tip C javlja endemski i sporadično izaziva blaže infekcije gornjeg respiratornog trakta kod dece (41-43). Influenca virusi A i B su slične strukture. Virion se sastoji od nukleokapsida koji je izgrađen od nukleoproteina (NP) i oko koga se nalazi omotač poreklom od citoplazmatske membrane ćelije. Sa unutrašnje strane omotača nalazi se virusni specifični protein – matriksni (M) protein. Od M proteina polaze spoljnji glikoproteinski izdanci – hemaglutinin (HA) i neuraminidaza (NA). Hemaglutinin je glavni antigen virusa i omogućava njegovo vezivanje za receptor na ćeliji domaćina i infekciju. Varijabilnost ovog antigena obezbeđuje kontinuiranu evoluciju virusa i nastanak epidemija i pandemija (41, 44). Antitela domaćina uperena protiv HA neutrališu njegovu aktivnost i sprečavaju infekciju (43). Neuraminidaza ima ulogu na

kraju replikacije virusa i olakšava oslobađanje virusa iz ćelije. Antitela uperena protiv ovog antigena ne sprečavaju infekciju već ograničavaju širenje virusa (44).

Odlika ovog virusa je da neprekidno menja svoje antigenske karakteristike što mu omogućava da izbegne imunski odgovor domaćina. Glavni mehanizmi izmene antigenskih svojstava su antigensko skretanje (antigenski „drift”) i antigenske izmene (antigenski „shift”) (45). Antigensko skretanje predstavljaju manje antigenske promene nastale usled tačkastih mutacija u genomu virusa tokom njegove replikacije i često se javljaju. One dovode do promene aminokiselina u strukturi proteina i odgovorne su za pojavu novih sojeva i epidemijsko širenje virusa (45, 46). Značajnije promene u genomu virusa, koje nisu tako česte, označene su kao antigenske izmene. One mogu nastati usled rekombinacije genetskog materijala između dva ili više virusa u inficiranim ćelijama ptica ili svinja, kada virus stiče antigenski potpuno novi HA (44, 47). Najznačajnije promene nastaju rekombinacijom humanih i životinjskih (najčešće ptičijih) virusa gripa i mogu dovesti do pojave novog i izuzetno virulentnog soja virusa i nastanka pandemija (43, 48). Ovakve antigenske izmene su karakteristične za tip A virusa (43, 44).

Virus influenzae tipa A može se podeliti na subtipove na osnovu varijacija u HA i NA antigenima (44). Do danas je poznato 18 subtipova HA i 11 subtipova NA (49). Trenutno cirkulišu subtipovi virusa influenzae A/H1N1 i A/H3N2. Influenca B virusi se dele na linije i trenutno su u cirkulaciji linije Yamagata i Victoria (43).

Sezonska vakcina protiv gripa bi trebalo da štiti od cirkulišućih epidemijskih sojeva virusa. Ona obično sadrži tri različita soja virusa (trovalentna vakcina): A/H1N1, A/H3N2 i B. Pošto su poslednjih nekoliko godina paralelno cirkulisala dva različita soja influenza B virusa, od nedavno se preporučuje četvorovalentna vakcina. U njen sastav ulaze, pored dva soja influenza A virusa i dva soja B virusa (50). Budući da virus konstantno menja svoja antigenska svojstva i da sezonska vakcina obezbeđuje samo sojno-specifičnu zaštitu, optimalna zaštita se postiže godišnjom vakcinacijom (47, 48). Iz tog razloga, SZO svake godine u februaru (za severnu hemisferu) i u septembru (za južnu hemisferu) daje preporuku za sastav vakcine za nastupajuću sezonu gripa, a na osnovu predikcije koji sojevi će cirkulisati (8, 22).

U najširoj upotrebi su inaktivisane vakcine, koje postoje u tri formulacije: celovirusna, split i subjedinična vakcina (Tabela I). One se međusobno razlikuju prema strukturalnoj organizaciji i virusnim komponentama koje sadrže (51). Tradicionalno, vakcine se pripremaju u oplodjenim kokošijim jajima koja su inokulisana pojedinačnim sojevima virusa, mada danas postaje aktuelna i upotreba ćelijskih kultura u ove svrhe (44). Celovirusne vakcine se dobijaju prikupljanjem virusa iz alantoične tečnosti, nakon čega slede postupci inaktivacije formalinom ili β -propiolaktonom, koncentrisanje i prečišćavanje (44, 51). U proizvodnji split vakcina, osim navedenih, postoji i dodatni tretman deterdžentom sa ciljem da se razbije lipidni omotač i oslobode virusni proteini

koji ulaze u sastav vakcine (51). Kod subjediničnih vakcina, HA i NA se dodatno prečišćavaju i uklanjaju se drugi virusni proteini (43, 44, 51). Primena celovirusnih vakcina je uglavnom napuštena 70-tih godina prošlog veka, budući da su se split i subjedinične vakcine, u poređenju sa celovirusnom, pokazale podjednako imunogene, a sa manje lokalnih i sistemskih neželjenih reakcija (bol i crvenilo na mestu aplikacije, povišena telesna temperatura, bolovi u mišićima, slabost) (44). Inaktivisane vakcine obezbeđuju zaštitni imunitet indukujući humoralni imunitet, tj. produkciju neutrališućih antitela specifičnih za, prevashodno, HA antigene (44).

Tabela I Vakcine protiv gripa namenjene staroj populaciji registrovane u Evropskoj uniji

Table I Influenza vaccines licensed for elderly in the European Union

Vakcina (naziv)	Tip	Preporučeni uzrast	Proizvođač
Vaxigrip	Inaktivisana, split, trovalentna,	6 meseci i stariji	Sanofi Pasteur
Vaxigrip Tetra	Inaktivisana, split, četverovalentna	3 godine i stariji	Sanofi Pasteur
Intanza 15 µg	Inaktivisana, split, trovalentna	60 godina i stariji	Sanofi Pasteur
Fluarix	Inaktivisana, split, trovalentna	6 meseci i stariji	GlaxoSmithKline
Fluarix Tetra	Inaktivisana, split, četverovalentna	3 godine i stariji	GlaxoSmithKline
Fluad	Inaktivisana, subjedinična, adjuvantna (MF59) trovalentna	65 godina i stariji	Novartis
Optaflu	Inaktivisana, subjedinična, trovalentna (dobijena u ćelijskim kulturama sisara)	18 godina i stariji	Novartis
Agrippal	Inaktivisana, subjedinična, trovalentna	6 meseci i stariji	Novartis
Fluvirin	Inaktivisana, subjedinična, trovalentna	4 godine i stariji	Novartis
Influvac	Inaktivisana, subjedinična, trovalentna	6 meseci i stariji	Abbot BGP Products B.V.
Foclivia	Inaktivisana, subjedinična, adjuvantna (MF95), monovalentna pandemijska (H5N1)	18 godina i stariji	Seqirus

Preuzeto iz Smetana et al. Influenza vaccination in the elderly. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(3):540-9 i modifikovano.

Živa atenuisana vakcina protiv gripa, koja se aplikuje intranazalno, kreirana je sa ciljem da imitira prirodan put infekcije i da indukuje i celularni (posredovan CD4+ i CD8+ T-limfocitima) i humoralni imunski odgovor. Indukovanje celularnog imunskog odgovora vakcinacijom je poželjno jer se on razvija, između ostalih, i na virusne antigene koji su smešteni u unutrašnjosti viriona i koji su zajednički za sve sojeve virusa. Ovakav imunitet bi obezbedio zaštitu od različitih sojeva virusa, što je značajno u slučaju pandemija i nepoklapanja sojeva sadržanih u vakcini i cirkulišućih sojeva (44). Za razliku od celularnog, humoralni odgovor je uglavnom uperen protiv površinskih HA i NA antigena koji su izuzetno varijabilni, tj. sojno-specifični (44). Živa atenuisana vakcina se pokazala efikasna u dečijem uzrastu i u toj populaciji je preporučena njena primena. Zbog rizika od imunizacije živim virusom, ova vakcina se ne preporučuje imunokompromitovanim osobama, niti osobama koje dolaze u kontakt sa njima (44). Kod odraslih i starih osoba ova vakcina nije efikasna i pretpostavlja se da je to posledica postojanja antitela sintetisanih u prethodnim kontaktima sa *Virus influenzae* (4).

Efikasnost vakcine protiv gripa u populaciji starih

Efikasnost i imunogenost vakcine protiv gripa je smanjena kod starih u poređenju sa mladim zdravim osobama (52). O tome govore rezultati meta-analize koju su sproveli Goodwin i saradnici (53). Oni su obradili rezultate 31 studije koje su se odnosile na antitelni odgovor mladih odraslih i starih osoba na inaktivisanu vakcinu protiv gripa (split, celovirusnu ili subjediničnu) i koje su spovedene u periodu 1986 - 2002. godine na području Severne Amerike, Japana, Izraela i devet evropskih zemalja (53). Rezultati ove analize su pokazali da je, generalno, kod starih (stariji od 65. godine života) smanjena efikasnost vakcine u poređenju sa mladim odraslim osobama (<65 godine) (53). Tačnije, serokonverzija (četverostruki porast titra specifičnih antitela) je detektovana u većem procentu mladih odraslih nego starih osoba, i to protiv H1N1 (60 % kod mladih odraslih vs 42 % kod starih), H3N2 (62 % kod mladih odraslih vs 51 % kod starih) i B (58 % kod mladih odraslih vs 35% kod starih) virusa. Isti trend je pokazan i kada je u pitanju bila seroprotekcija (titar specifičnih IgG antitela u testu inhibicije hemaglutinacije veći od 1:40 nakon vakcinacije) i iznosio je: za antitela specifična za H1N1 virus – 83 % kod mladih odraslih vs 69 % starih, za H3N2 virus – 84 % kod mladih odraslih vs 74 % starih i za B virus – 78 % kod mladih odraslih vs 67 % starih (53). Pokazano je da su mladi odrasli, u odnosu na stare, imali 3-4 puta bolji odgovor na H1N1 i B soj i 2 puta bolji odgovor na H3N2 soj virusa gripa (53). Odgovor nije zavisio od tipa vakcine. Vakcina je kod 70 % - 90 % mladih odraslih bila efikasna u sprečavanju gripa koji je serološki potvrđen, dok je taj procenat kod starih osoba bio niži i iznosio je od oko 17% - 53% (53). Takođe, budući da populaciju starih odlikuje heterogeno zdravstveno stanje, ispitivana je korelacija između zdravstvenog stanja i nivoa zaštitnih antitela. Pokazano je da su zdrave stare osobe imale veći titar specifičnih antitela u odnosu na stare osobe sa hroničnim bolestima (54).

Trajanje zaštite nakon vakcinacije kod starih nije sasvim poznato. Naime, postoji bojazan da se imunitet kod starih osoba brže gubi nego kod mladih i da se ne održava tokom cele sezone gripa (22, 48). Meta-analiza koju su uradili Skowronski i saradnici obuhvatila je 8 studija koje su ispitivale nivo seroprotekcije kod osoba starih 65 godina i više (55). Nađeno je da se adekvatan nivo seroprotekcije održavao četiri meseca i duže, za H3N2 soj u svih 8 studija i za H1N1 i B sojeve u 5 od 7 studija (55).

Važno je i napomenuti da na efikasnost vakcine protiv gripa utiču, pored njene imunogenosti i poklapanje sojeva sadržanih u vakcini i cirkulišućih sojeva (43). Kao jedan od primera nepoklapanja može se navesti podatak da se u periodu od 11 godina (2000 - 2011. godine) sojevi influenza B virusa u vakcini i cirkulišući sojevi nisu poklapali u 6 sezona gripa (56).

Imajući u vidu prethodno rečeno, intenzivno se razvijaju strategije sa ciljem optimizacije efikasnosti vakcina za stare osobe. Predložene strategije podrazumevaju primenu adjuvansa, povećanje doze antigena i promenu puta primene vakcine (8, 10).

Strategije za povećanje efikasnosti vakcina za stare

Upotreba adjuvansa

Upotreba adjuvansa u vakcinama jeste dobro poznata metoda za povećanje njihove imunogenosti. Soli aluminijuma, najpoznatiji i najčešće korišćeni adjuvansi u humanim vakcinama, u vakcinama protiv gripa su pokazale varijabilan efekat i potvrdile potrebu za adjuvansom koji bi omogućio da se kompenzuje smanjenje imunskog odgovora kod starih (10).

Adjuvansi tipa emulzija ulje u vodi testirani su u različitim vakcinama, između ostalog i u vakcini protiv gripa. Reprezentativni predstavnik ove grupe je MF59. On je prvi adjuvans primenjen u trovalentnoj inaktivisanoj vakcini protiv gripa (6) i sastavljen je od skvalena, polisorbata 80 i sorbitan-trioleata (43). Na mišijem modelu je pokazano da MF59 povećava ekspresiju gena koji su uključeni u pokretanje inflamatornog odgovora i odgovora ćelija urođenog imuniteta, ali i gena koji su odgovorni za njihovu kontrolu (supresiju) (60). Ovakvi rezultati upućuju na to da ovaj adjuvans, ne samo da je potentan u pokretanju inflamatornog odgovora, već i da je uspešan u kontroli njegovog razvoja i okončanja (6). Ovo je značajno radi postizanja optimalne efikasnosti ovog odgovora i izbegavanja rizika od razvoja patološkog inflamatornog odgovora (6). Kod starih osoba, vakcina protiv gripa sa MF59 je pokazala dobru imunogenost i dobar bezbednosni profil (58-60). Ona je imala i veći zaštitni efekat u ovoj populaciji u odnosu na vakcinu bez adjuvansa. Tačnije, kod starih osoba koje su primile ovakvu vakcinu rizik od hospitalizacije je bio smanjen za 25-50 % u odnosu na one koji su primili neadjuvantnu vakcinu (61, 62). Adjuvantna vakcina je indukovala stvaranje za oko četiri puta višeg nivoa zaštitnih antitela, kao i unakrsnu reaktivnost protiv heterologih sojeva virusa gripa u poređenju sa split ili virozomalnom vakcinom kod

starih (63, 64). Adjuvanta, subjedinična vakcina protiv gripa koja sadrži MF59 (Fluad®) odobrena je za upotrebu za stare u Evropi 1997. godine.

Drugi adjuvans iz grupe emulzija ulje u vodi, AS03, sastavljen je od skvalena, polisorbata 80 i α -tokoferola. Ovaj adjuvans je razvijen sa ciljem da se primeni u pre-pandemijskoj vakcini protiv H5N1 virusa influence i pokazalo se da ovakva vakcina indukuje snažan imunski odgovor protiv homologog i heterologog soja virusa kod odraslih nakon primene dve doze vakcine (8). AS03 je korišćen i u pandemijskoj vakcini protiv H1N1 (pdm2009), koja je registrovana i korišćena tokom pandemije 2009 i 2010. godine (9). Pokazano je da ovakva vakcina indukuje veći titar specifičnih antitela i nivo seroprotekcije kod odraslih (uključujući i starije od 65 godina) u poređenju sa inaktivisanom neadjuvantnom celovirusnom vakcinom. Ovakav efekat je postignut sa dvostruko manjom količinom HA u adjuvantnoj u odnosu na neadjuvantnu vakcinu (65). Takođe, studija koja je obuhvatila više od 40 000 osoba starijih od 65 godina je pokazala da sezonska inaktivisana vakcina sa AS03 ima bolji zaštitni efekat u odnosu na neadjuvantnu vakcinu (66).

U adjuvanse se ubrajaju i virozomi - sistemi za isporuku antigena koji imitiraju virusnu česticu. Oni se sastoje od rekonstituisanog omotača virusa sa HA i NA antigenima, ali bez jezgra virusa i genetičkog materijala (9, 43). Virozomi se već dve decenije upotrebljavaju u vakcinama protiv gripa i u kliničkim studijama je pokazano da imaju nešto veću imunogenost u odnosu na standardnu vakcinu protiv gripa (9, 67). Inflexa V® trovalentna vakcina sadrži u svojoj formulaciji virozome.

Agonisti TLR se razmatraju kao potencijalni adjuvansi za različite vakcine, profilaktičke i terapijske (68). Njihov adjuvantni potencijal baziran je na zapažanju da aktivacija TLR dovodi do produkcije pro-inflamatornih citokina od strane antigen-prezentujućih ćelija (69) i do pospešivanja reakcije germinativnog centra i produkcije antitela (70). Agonisti TLR koji indukuju produkciju pro-inflamatornih citokina i hemokina i interferona tipa I, te se smatraju kandidatima za adjuvanse u antivirusnim vakcinama su: lipopeptidi Pam2Cys and Pam3Cys (agonisti TLR2), analog dvolančane RNK poly:IC (agonist TLR3), monofosforil lipid A i glukopiranozil lipid A (agonisti TLR4), flagelin (agonist TLR5), imikvimod (agonist TLR7/8) i CpG oligodeoksinukleotidi (agonist TLR9) (6, 9). Dosadašnja ispitivanja upotrebe agonista TLR kao adjuvanasa u vakcinama za staru populaciju, sprovedena na mišijem modelu, dala su ohrabrujuće rezultate. Međutim, potrebno je pokazati njihovu efikasnost u humanoj populaciji (6).

Interesantno je da je imikvimod, korišćen, između ostalog, i u terapiji bazocelularnog karcinoma, topikalno primenjen pre vakcinacije povećao imunogenost efikasnost intradermalno aplikovane vakcine protiv gripa kod starih osoba (71).

Takođe, emulzije ulje u vodi su se pokazale kao dobri nosači za sintetski agonist TLR4 (E6020) (72), što ukazuje da bi kombinacija ova dva načina pojačanja imunskog

odgovora kod starih mogla da dâ još bolje rezultate nego pojedinačna primena svakog od njih (10).

Povećanje doze antigena

Budući da tokom starenja imunskog sistema dolazi i do smanjenja efikasnosti prezentacije antigena i poremećaja pri formiranju imunološke sinapse, jedna od strategija povećanja efikasnosti vakcine protiv gripa je i povećanje doze antigena (6, 10). Ovakav pristup je testiran i pokazano je da četiri puta veća doza antigena (60 µg HA) može da poveća imunski odgovor kod starih, ali da on ipak nije na nivou koji indukuje doza od 15 µg HA (standardna doza) kod mladih (73, 74).

Promena puta unosa antigena

Put unosa antigena ima značajnu ulogu u uspostavljanju imuniteta. Optimizacija načina primene vakcine kod starih jeste jedan od načina da se poveća imunogenost vakcine (6). Intradermalna aplikacija vakcine protiv gripa za staru populaciju, za razliku od standardne intramuskularne aplikacije, čini se atraktivnom jer favorizuje preuzimanje i prezentaciju antigena od strane antigen-prezentujućih ćelija koje su brojne u koži (DĆ, Langerhansove ćelije, makrofagi). Ono što bi moglo da predstavlja problem kada je u pitanju efikasnost ovako primenjene vakcine jesu promene koje nastaju u koži tokom starenja npr. promenjena fiziologija kože, vaskularizacija, smanjen broj i sa starošću promenjena funkcija antigen-prezentujućih ćelija (6). Rezultati ispitivanja intradermalnog puta davanja vakcine su oprečni. U studijama koje su obuhvatile osobe starije od 60 godina, intradermalni put davanja se pokazao superionijim od klasičnog, intramuskularnog (75, 76). Kod mladih odraslih osoba put primene vakcine nije uticao na njenu imunogenost (77).

Intranazalna primena žive atenuisane vakcine protiv gripa, kao što je ranije rečeno, nije se pokazala efikasnom kod starih.

Vektorske vakcine

Inaktivisane vakcine protiv gripa indukuju humoralni imunski odgovor posredovan CD4⁺ T-limfocitima, ali ne i odgovor posredovan citotoksičnim CD8⁺ T-limfocitima koji se ostvaruje samo prirodnom infekcijom (22). U tom kontekstu, s obzirom da se imunski odgovor protiv virusa posredovan CD8⁺ T-limfocitima ne menja tokom starenja (78), razmišlja se o razvoju vektorskih vakcina (*engl.* vector-based vaccines) koje bi stimulisale virus-specifične CD4⁺ i CD8⁺ T-limfocite (6, 22)*. Primer jedne takve vakcine je vakcina gde je korišćen modifikovani *Vaccinia virus* Ankara kao vektor za visoko konzervirani NP i M1 protein influenza virusa (79). Budući da NP sadrži imunodominantne epitope i za CD4⁺ i za CD8⁺ T-limfocite (80), jasno je da ovakva vakcina može da indukuje nastanak i specifičnih antitela i dobar T-limfocitni odgovor (6). U poređenju sa inaktivisanom vakcinom, prednost ove vakcine je upravo pokretanje imunskog odgovora koji je posredovan CD8⁺ T-limfocitima i koji je

usmeren prema antigenima zajedničkim za sve sojeve virusa gripa, što bi isključilo potrebu za sezonskom vakcinom (6). Ova vakcina se pokazala imunogenom, budući da indukuje nastanak specifičnih CD8+ T-limfocita i kod mladih, ali i kod ljudi starosti 50 – 85 godina (81). Međutim, sposobnost da indukuje produkciju specifičnih antitela nije određivana u ovoj studiji, što je i njen veliki nedostatak.

**Napomena:* Videti rad Arsenović-Ranin iz ovog broja časopisa.

Vakcina protiv *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae je čest izazivač pneumonije, meningitisa i bakterijemije kod starih osoba, te se savetuje prevencija ovih stanja vakcinacijom (5, 8). Dugi niz godina je u upotrebi 23-valentna polisaharidna vakcina. Podaci o njenoj efikasnosti kod starih osoba su kontradiktorni (5). Drugi tip vakcine koja je dizajnirana za primenu kod dece, ali se primenjuje i kod starih osoba je 13-valentna konjugovana vakcina, o čijoj efikasnosti kod starih osoba takođe nema dovoljno podataka, mada se veruje da je imunogenija (5).

Preporuke za upotrebu ovih vakcina se razlikuju od države do države. Neke države preporučuju vakcinaciju starog stanovništva samo polisaharidnom vakcinom (Nemačka, Mađarska, Kipar, Irska, Norveška, Švedska i dr.), neke samo konjugovanom (Grčka, Malta, Poljska, Slovačka), dok je preporuka u nekim zemljama (Austrija, Belgija, Danska, Finska, SAD i dr.) da se prvo primeni konjugovana, a zatim, nakon godinu dana i polisaharidna vakcina (8). U Srbiji je preporučena 13-valentna konjugovana polisaharidna vakcina za vakcinaciju osoba starijih od 65 godina (82).

Vakcina protiv *Varicella-zoster virus*

Gotovo sve odrasle osobe su latentno inficirane virusom *Varicella-zoster* (VZV). Primarna infekcija se najčešće događa u detinjstvu i manifestuje se varičelom (ovčije boginje), nakon čega se uspostavlja latencija virusa. Pretpostavlja se da se delimična reaktivacija virusa događa često tokom života, ali da je obično dobro kontrolisana od strane T-limfocita specifičnih za virus. Međutim, usled gubitka kontrole od strane imunskih ćelija, reaktivacija virusa može voditi razvoju herpes zostera (83). Incidencija herpes zostera se povećava sa godinama starosti i procenjuje se da osobe starije od 85 godina čine do 50 % obolelih (84, 85). Epizode herpes zostera mogu kod nekih pacijenata da budu praćene post-herpetičnom neuralgijom (PHN) koju karakterišu dugotrajan, jak bol nakon povlačenja kožnih promena. Incidencija ove komplikacije je veća kod starih pacijenata i javlja se kod oko trećine obolelih (86). Vakcina protiv VZV je atenuisana živa vakcina. Ona je registrovana za primenu kod starih osoba 2006. godine i preporučena je u nekim državama (Austrija, Češka, Francuska, Grčka, Italija, Ujedinjeno Kraljevstvo i SAD) (8). Ova vakcina indukuje i T-ćelijski i antitelni odgovor (87). Rezultati dobijeni u studiji koja je obuhvatila osobe starije od 60 godina pokazuju da ona smanjuje incidenciju herpes zostera za 51,3 % i incidenciju PHN za 66,5 % u

odnosu na placebo (88). Zaštitni efekat vakcine je veoma nizak kod jako starih osoba i zaštita se gubi sa vremenom (89, 90), te se preporučuje ponavljanje vakcinacija (8).

Nedavno je u SAD-u i Kanadi registrovana vakcina koja sadrži rekombinantni glikoprotein VZV gE i adjuvans AS01b. Ova vakcina je pokazala dobru efikasnost u svim uzrasnim grupama, pa i kod osoba starijih od 70 i 80 godina (91). Prednost ove vakcine je što se može primenjivati i kod imunokompromitovanih osoba koje su pod velikim rizikom da razviju klinički manifestnu bolest (9).

Zaključak

Stare osobe su pod velikim rizikom obolevanja od infektivnih bolesti, stoga vakcinacija predstavlja važnu preventivnu meru i meru koja obezbeđuje zdravo starenje. Međutim, svest o značaju vakcinacije starih osoba nije dovoljno razvijena. O tome govori i podatak da cilj koji je postavila SZO, da do 2014/2015. godine 75 % starog stanovništva (starijeg od 65 godina) bude vakcinisano protiv gripa, u mnogim zemljama nije ostvaren. Kada je reč o Srbiji, nedostaju podaci o pokrivenosti stare populacije vakcinom protiv gripa, mada je njihov udeo u ukupnom broju vakcinisanih u 2018. godini bio 66% (92). Takođe, nedostaju slični podaci koji se odnose na pokrivenost stare populacije vakcinom protiv *S. pneumoniae* i VZV. Takođe, vakcine protiv drugih izazivača infekcija kod starih (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, respiratoni sincicijalni virus) bi mogle da unaprede zdravstveno stanje ove populacije i neke od njih se nalaze u fazama pre-kliničkih i kliničkih ispitivanja.

Značajan problem kada je u pitanju vakcinacija starih vakcinama koje se primenjuju kod dece i mladih je njihova manja efikasnost zbog promena koje pogađaju imunski sistem tokom starenja. Sa tim u vezi, intenzivno se razvijaju strategije sa ciljem povećanja efikasnosti vakcina za stare (upotreba adjuvansa, povećanje doze antigena, promena puta unošenja antigena, razvoj vektorskih vakcina). Osim toga, neophodna su dodatna istraživanja koja bi rasvetlila još uvek nedovoljno proučene mehanizme koji su u osnovi procesa starenja imunskog sistema, a koji bi bili iskorišćeni sa ciljem da se koriguju ovakve promene (upotreba blokatora inhibitornih receptora na T-limfocitima, istovremena upotreba više različitih adjuvanasa radi sinergističkog delovanja na TLR, modulacija aktivacije intracelularnih signalnih puteva, pospešivanje timusne funkcije i drugi) (5, 28, 93).

Zahvalnica

Ovaj rad je finansijski podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat broj 175050).

Literatura

1. www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf (26.9.2019.)
2. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(11):659-66.
3. Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the elderly critically-ill patients. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:118. doi: 10.3389/fmed.2019.00118.
4. Amanna IJ. Balancing the efficacy and safety of vaccines in the elderly. *Open Longev Sci.* 2012;6(2012):64-72.
5. Prelog M. Differential approaches for vaccination from childhood to old age. *Gerontology.* 2013;59(3):230-39.
6. Boraschi D, Italiani P. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: strategies for improving response. *Immunol Lett.* 2014;162(1 Pt B):346-53.
7. Nikolich-Žugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol.* 2018;19(1):10-9.
8. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immun Ageing.* 2018;15:3.
9. Weinberger B. Adjuvant strategies to improve vaccination of the elderly population. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;41:34-41.
10. Lefebvre JS, Haynes L. Vaccine strategies to enhance immune responses in the aged. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(4):523-28.
11. Burkle A, Caselli G, Franceschi C, Mariani E, Sansoni P, Santoni A, et al. Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases. *Immun Ageing.* 2007;4:4.
12. Hazeldine J, Lord JM. Innate immunosenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. *Biogerontology.* 2015;16:187-201.
13. Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol.* 2015;9:937-43.
14. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012;24(5):331-41.
15. Stojić-Vukanić Z, Bufan B, Arsenović-Ranin N, Kosec D, Pilipović I, Perišić Nanut M et al. Aging affects AO rat splenic conventional dendritic cell subset composition, cytokine synthesis and T-helper polarizing capacity. *Biogerontology.* 2013;14(4):443-59.
16. Bufan B, Stojic-Vukanic Z, Djikic J, Kosec D, Pilipovic I, Nacka-Aleksic M et al. Aging impairs endocytic capacity of splenic dendritic cells from Dark Agouti rats and alters their response to Tlr4 stimulation. *Acta Veterinaria-Beograd.* 2015;65(1):30-55.
17. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Influence of ageing on Langerhans cell migration in mice: identification of a putative deficiency of epidermal interleukin-1beta. *Immunology.* 2002;105:466-77.

18. Desai A, Grolleau-Julius A, Yung R. Leukocyte function in the aging immune system. *J Leukoc Biol.* 2010;87:1001-9.
19. Chougnet CA, Thacker RI, Shehata HM, Hennies CM, Lehn MA, Lages CS et al. Loss of phagocytic and antigen cross-presenting capacity in aging dendritic cells is associated with mitochondrial dysfunction. *J Immunol.* 2015;195(6):2624-32.
20. Metcalf TU, Cubas RA, Ghneim K, Cartwright MJ, Grevenynghe JV, Richner JM et al. Global analyses revealed age-related alterations in innate immune responses after stimulation of pathogen recognition receptors. *Aging Cell.* 2015;14(3):421-32.
21. van Duin D, Mohanty S, Thomas V, Ginter S, Montgomery RR, Fikrig E et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol.* 2007;178(2):970-5.
22. Smetana J, Chlibek R, Shaw J, Splino M, Prymula R. Influenza vaccination in the elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):540-9.
23. Liu WM, van der Zeijst BA, Boog CJ, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin.* 2011;7 Suppl:94-8.
24. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, Sempowski GD. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol.* 2012;24(5):309-20. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.005.
25. Kline GH, Hayden TA, Klinman, NR. B cell maintenance in aged mice reflects both increased B cell longevity and decreased B cell generation. *J Immunol.* 1999;162:3342-9.
26. Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp Gerontol.* 2018;105:4-9. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.024
27. Schulz AR, Malzer JN, Domingo C, Jurchott K, Grutzkau A, Babel N et al. Low thymic activity and dendritic cell numbers are associated with the immune response to primary viral infection in elderly humans. *J Immunol.* 2015;195(10):4699-711.
28. Croke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing.* 2019;16:25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9
29. Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. *Vaccine.* 2016;34:2834–40.
30. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev.* 2011;10(3):330-5.
31. Arsenović-Ranin N, Petrović R, Živković I, Bufan B, Stoilković V, Lepasović G. Influence of aging on germinal centre reaction and antibody response to inactivated influenza virus antigens in mice: sex-based differences. *Biogerontology.* 2019;20(4):475-96.
32. Richner JM, Gmyrek GB, Govero J, Tu Y, van der Windt GJ, Metcalf TU et al. Age-dependent cell trafficking defects in draining lymph nodes impair adaptive immunity and control of West Nile virus infection. *PLoS Pathog.* 2015;11(7):e1005027. doi: 10.1371/journal.ppat.1005027
33. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, Luca MD, Ottaviani E, Benedictis GD. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence, *Ann NY Acad Sci.* 2000;908:244–54.
34. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech Dis.* 2016;2:16018. doi: 10.1038/npjamd.2016.18

35. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: the challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol.* 2018;40:83-94. doi: 10.1016/j.smim.2018.10.010.
36. McElhaney JE, Kuchel GA, Zhou X, Swain SL, Haynes L. T-cell immunity to influenza in older adults: a pathophysiological framework for development of more effective vaccines. *Front Immunol.* 2016;7:41.
37. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:3.
38. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3 Suppl):S3-8.
39. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med.* 2008;121:258-64.
40. MacIntyre CR, Heywood AE, Kovoov P, Ridda I, Seale H, Tan T et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart.* 2013;99:1843-8.
41. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:499-522.
42. Moriuchi H, Katsushima N, Nishimura H, Nakamura K, Numazaki Y. Community-acquired influenza C virus infection in children. *J Pediatr.* 1991;118:235-8.
43. Tregoning JS, Russell RF, Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):550-64.
44. Wong SS, Webby RJ. Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):476-92.
45. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunol.* 2018;31(2):174-83.
46. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol Biol Evol.* 2006;23:2336-41.
47. Dhakal S, Klein SL. Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal influenza vaccine programs. *J Virol.* 2019;93(21). pii: JVI.00797-19. doi: 10.1128/JVI.00797-19
48. Wilhelm M. Influenza in older patients: a call to action and recent updates for vaccinations. *Am J Manag Care.* 2018;24(2 Suppl):S15-24.
49. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm> (26.9.2019.)
50. Shaw MW, Xu X, Li Y, Normand S, Ueki RT, Kunitomo GY et al. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. *Virology.* 2002;303:1-8.
51. Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GF. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;94:251-63.
52. Petrović R, Bufan B, Arsenović-Ranin N, Živković I, Minić R, Radojević K, Leposavić G. Mouse strain and sex as determinants of immune response to trivalent influenza vaccine. *Life Sci.* 2018;207:117-26. doi: 10.1016/j.lfs.2018.05.056

53. Živković I, Petrović R, Arsenović-Ranin N, Petrušić V, Minić R, Bufan B, Popović O, Leposavić G. Sex bias in mouse humoral immune response to influenza vaccine depends on the vaccine type. *Biologicals*. 2018;52:18-24. doi: 10.1016/j.biologicals.2018.01.007
54. Živković I, Bufan B, Petrušić V, Minić R, Arsenović-Ranin N, Petrović R, Leposavić G. Sexual diergism in antibody response to whole virus trivalent inactivated influenza vaccine in outbred mice. *Vaccine*. 2015;33(42):5546-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.006
55. Lambert ND, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. Understanding the immune response to seasonal influenza vaccination in older adults: A systems biology approach. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(8):985-94.
56. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69.
57. Mysliwska J, Trzonkowski P, Szmit E, Brydak LB, Machala M, Mysliwski A. Immunomodulating effect of influenza vaccination in the elderly differing in health status. *Exp Gerontol*. 2004;39(10):1447-58.
58. Skowronski DM, Tweed SA, De Serres G. Rapid decline of influenza vaccine-induced antibody in the elderly: is it real, or is it relevant? *J Infect Dis*. 2008;197(4):490-502.
59. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
60. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:10501-6.
61. Cheong HJ, Song JY, Heo JY, Noh JY, Choi WS, Park DW et al. Immunogenicity and safety of the influenza A/H1N1 2009 inactivated split-virus vaccine in young and older adults: MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:1358-64.
62. Bihari I, Panczel G, Kovacs J, Beygo J, Fragapane E. Assessment of antigen-specific and crossreactive antibody responses to an MF59-adjuvanted A/H5N1 prepandemic influenza vaccine in adult and elderly subjects. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:1943-8.
63. Ruf BR, Colberg K, Frick M, Preusche A. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactogenicity of an influenza split vaccine with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. *Infection*. 2004;32:191-8.
64. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176:527-33.
65. Puig-Barbera J, ez-Domingo J, Perez HS, Belenguer VA, Gonzalez VD. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004; 23:283-9.
66. Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M, Angiolelli G, Majori S, Floreani A et al. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010:517198.

67. Sindoni D, La FV, Squeri R, Cannavo G, Bacilieri S, Panatto D et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg.* 2009;50:121-6.
68. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Clark TW, Hoschler K, Lim WS et al. Immunogenicity and safety of a two-dose schedule of whole-virion and AS03A-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccines: a randomised, multicentre, age-stratified, head-to-head trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:91-101.
69. McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(6):485-96.
70. Herzog C, Hartmann K, Kunzi V, Kursteiner O, Mischler R, Lazar H et al. Eleven years of inflexal V-a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine.* 2009;27:4381-7.
71. Duthie MS, Windish HP, Fox CB, Reed SG. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. *Immunol Rev.* 2011;239:178–96.
72. Huang H, Ostroff GR, Lee CK, Wang JP, Specht CA, Levitz SM. Distinct patterns of dendritic cell cytokine release stimulated by fungal beta-glucans and Toll-like receptor agonists. *Infect Immun.* 2009;77:1774–81.
73. DeFranco AL, Rookhuizen DC, Hou B. Contribution of Toll-like receptor signaling to germinal center antibody responses. *Immunol Rev.* 2012;247:64–72.
74. Hung IF, Zhang AJ, To KK, Chan JF, Li P, Wong TL et al. Topical imiquimod before intradermal trivalent influenza vaccine for protection against heterologous non-vaccine and antigenically drifted viruses: a single-centre, double-blind, randomised, controlled phase 2b/ 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:209-18.
75. Baudner BC, Ronconi V, Casini D, Tortoli M, Kazzaz J, Singh M et al. MF59 emulsion is an effective delivery system for a synthetic TLR4 agonist (E6020). *Pharm Res.* 2009;26(6):1477-85.
76. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine.* 2013;31(6):861-6.
77. Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine.* 2007;25:7656-63.
78. Ansaldi F, Orsi A, de Florentiis D, Parodi V, Rappazzo E, Coppelli M et al. Head-to-head comparison of an intradermal and a virosome influenza vaccine in patients over the age of 60: evaluation of immunogenicity, cross-protection, safety and tolerability. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:591-8.
79. Holland D, Booy R, De LF, Eizenberg P, McDonald J, Karrasch J et al. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produce superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis.* 2008;198:650-8.
80. Patel SM, Atmar RL, El Sahly HM, Guo K, Hill H, Keitel WA. Direct comparison of an inactivated subvirion influenza A virus subtype H5N1 vaccine administered by the intradermal and intramuscular routes. *J Infect Dis.* 2012;206:1069-77.

81. Lelic A, Verschoor CP, Ventresca M, Parsons R, Eveleigh C, Bowdish D, et al. The poly functionality of human memory CD8⁺ T cells elicited by acute and chronic virus infections is not influenced by age. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1003076.
82. Berthoud TK, Hamill M, Lillie PJ, Hwenda L, Collins KA, Ewer KJ, et al. Potent CD8⁺ T-cell immunogenicity in humans of a novel heterosubtypic influenza A vaccine, MVA-NP+M1. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1–7.
83. Doucet JD, Forget MA, Grange C, Rouxel RN, Arbour N, von MV, et al. Endogenously expressed matrix protein M1 and nucleoprotein of influenza A are efficiently presented by class I and class II major histocompatibility complexes. *J Gen Virol.* 2011;92:1162–71.
84. Antrobus RD, Lillie PJ, Berthoud TK, Spencer AJ, McLaren JE, Ladell K, et al. AT cell-inducing influenza vaccine for the elderly: safety and immunogenicity of MVA-NP+M1 in adults aged over 50 years. *PLoS One.* 2012;7:e48322.
85. <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/SMU%20imuinizacija.pdf> (18.12.2019.)
86. Oxman MN. Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109:S13–7.
87. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1481-6.
88. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:170.
89. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, aetiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447-54.
90. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197:825-35.
91. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
92. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1320-8.
93. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60:900-9.
94. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087-96.
95. <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Godisnji%20imunizacija%202018.pdf> (1.10.2019.)
96. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2019;10:2247. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247

Application of prophylactic vaccines in the elderly

Biljana Bufan

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of microbiology and immunology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Corresponding author, e.mail: bbiljana@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Extended lifespan and increasing number of the elderly (>65 years) worldwide carries the challenges for the public health system, as this is the population particularly susceptible to infectious diseases. One way to prevent these diseases is vaccination. In order to improve the quality of life of the elderly, to reduce complications, hospitalizations and mortality, many European countries and the United States recommend the vaccination of the elderly with the influenza vaccine, vaccines against *Streptococcus pneumoniae* and *Varicella-zoster virus* (VZV), and booster vaccination against tetanus, pertussis and diphtheria. The reason for the greater susceptibility to infectious diseases, and lower efficacy of vaccines in the elderly, are age-associated changes of the immune system. In most European countries seasonal influenza vaccine is recommended for the individuals over 65 years of age. Its efficacy is lower in the elderly than in adults, so strategies are being developed to overcome these problems (including adjuvants in the formulation, increasing the antigen dose, changing the route of immunization, development of vector-based vaccines). Polysaccharide and conjugated vaccines are available against *S. pneumoniae*, but data regarding their efficacy are inconsistent. The VZV vaccine is an attenuated, live vaccine and has been shown to be effective in reducing the incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia.

Raising awareness of the importance of vaccination in the elderly and the development of vaccines tailored for this population is of great importance for the preservation of their health.

Key words: the elderly, seasonal influenza vaccine, vaccine against *Streptococcus pneumoniae*, vaccine against *Varicella zoster virus*