

CJEPIVO KAO LIJEK

DARKO RICHTER*

Cjepivo je biološki pripravak s pravnim statusom lijeka. Razlikujemo antiinfekcijska i alergenska cjepiva (vaccine). Prva izazivaju zaštitni imunski odgovor protiv zaraznih bolesti, a druga suprimiraju alergijsku reakciju posredovanu IgE protutijelima. Zbog toga što je biološki lijek, i djeluje u interakciji sa stanicama imunskog sustava, u kojem je tretiran kao svaki drugi antigen, i u konačnici u njemu nestaje, njegova je farmakokinetika praktično nemjerljiva, a doza i farmakodinamika definiraju se, ako je ikako moguće, analitički, tj. nekom težinskom jedinicom, i/ili mjerenjem biološke potencije i konačnog kliničkog ishoda. Slično ostalim lijekovima, kod cjepiva postoji jasni odnos doze i učinka. Cjepiva s ostalim lijekovima dijele nuspojave koje predstavljaju posebno polje interesa, a katkada i neznanstvenih spekulacija.

Deskriptori: CJEPIVO, ALERGENSKA VAKCINA, ANTIINFEKCIJSKO CJEPIVO

Uvod

Cjepivo ili vakcina je biološki lijek koji se primjenjuje u manipulaciji imunskim odgovorom na specifični antigen kako bi se postigao željeni učinak: zaštita od infekcije ili sprečavanje neželjenog alergijskog odgovora. Cjepivom se može pobuditi specifični imunski odgovor, što se koristi u cijepljenju ili aktivnoj imunizaciji protiv zaraznih bolesti.

Cjepivo se također može koristiti za suprimiranje specifičnog imunskog odgovora, što se koristi u specifičnoj imunoterapiji alergijskih bolesti. Uobičajeni naziv za takvu vrstu cjepiva jest alergenska vakcina, dok se za cjepiva protiv zaraznih bolesti rabi izraz antiinfekcijsko cjepivo ili antiinfekcijska vakcina, no najčešće samo cjepivo ili vakcina. U ovom članku obradit ćemo jednu i drugu vrstu cjepiva s aspekta njihovog ponašanja kao lijeka.

Što je sažetak opisa svojstava lijeka

Sažetak opisa svojstava lijeka (Summary Of Medicinal Product Characteristics - SmPC ili Summary Of Product Characteristics - SPC) jest dokument na temelju kojeg Europska Komisija odobrava stavljanje lijeka u promet, a na prijedlog regulatorne agencije (European Medicines Agency - EMA). On za sve lijekove, pa tako i antiinfekcijska cjepiva, alergenske vaccine i dijagnostičke ili terapijske radiofarmake ima uvijek istu strukturu, prikazanu u Tablici 1. Taj dokument može biti prilično opsežan, jer se, osobito u dijelu koji navodi kliničke podatke (poglavlje 4) i farmakološka svojstva (poglavlje 5) traži da se s potrebnim potankostima navedu rezultati svih studija provedenih u pripremnoj i razvojnoj fazi lijeka (1).

Na što treba obratiti pozornost kod čitanja sažetka opisa svojstava lijeka

S obzirom da se pri cijepljenju, s vidika pedijatra, najveća pozornost posvećuje indikacijama i kontraindikacijama, nuspojavama i mjerama opreza, alergijskim reakcijama te potencijalnim dugoročnim neželjenim događajima, onaj

dio sažetka opisa svojstava lijeka koji se odnosi na farmakološka svojstva u užem smislu često se (olako) preskače. Baš tome posvetit ćemo veći dio ovog teksta, i prvo razmotriti osnovne pojmove farmakovigilancije.

Farmakovigilancija je znanost i djelatnost otkrivanja, prosudbe, razumijevanja i sprječavanja štetnih događaja ili bilo kojeg drugog problema vezanog za primjenu lijeka (2).

Kontraindikacija jest jedna ili sklop klinički vidljivih ili poznatih osobnih, a ponekad i epidemioloških okolnosti zbog kojih su određeni terapijski, dijagnostički ili preventivni postupci nepoželjni (kontraindicirani) jer bi predvidivo pogoršali ili ugrozili zdravstveno stanje osobe. Nuspojave zabilježene nakon nekog cijepljenja mogu, ali ne moraju, predstavljati kontraindikaciju za ponavljanje istog cijepljenja (3). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji osnovni se pojmovi farmakovigilancije definiraju na sljedeći način (4):

- štetni događaj (adverse event): medicinski događaj vremenski vezan s upotrebom medicinskog proizvoda, no ne nužno s njime uzročno povezan;

*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Darko Richter
Voditelj Polikliničkog odjela
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: darkorichter@gmail.com

Tablica 1.
Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC - Summary of Product Characteristics)

1	Naziv	
2	Kvalitativni i kvantitativni sastav	analitički sastav/ili biološka potentnost
3	Farmaceutski oblik	
4	Klinički podatci	
4.1	indikacije	
4.2	doziranje i način primjene	
4.3	kontraindikacije	
4.4	posebna upozorenja imjere opreza	
4.5	interakcije	
4.6	plodnost trudnoća dojenje	
4.7	upravljanje vozilima	
4.8	Nuspojave	
4.9	Predoziranje	
5	Farmakološka svojstva	
5.1	farmakodinamika	imunogenost, zaštitnost
5.2	farmakokinetika	nema (not applicable - n/a)
5.3	neklinički podatci o sigurnosti	preclinical safety data (toksičnost na pokusnim životinjama)
6	Farmaceutski podatci	
6.1	Popis pomoćnih tvari	
6.2	Inkompatibilnosti	
6.3	Rok trajnosti	
6.4	Čuvanje	
6.5	Oprema	
6.6	Zbrinjavanje otpada	
7.	Nositelj odobrenja	
8.	Brojevi odobrenja	
9.	Datum prvog odobrenja	
10.	Revizije teksta	
11.	Dozimetrija	samo za radiofarmake
12.	Priprava radiofarmaka	samo za radiofarmake

- štetna reakcija (adverse reaction): odgovor na lijek koji je štetan i neplaniran, a pri normalnom doziranju tog lijeka;
- neočekivana štetna reakcija (unexpected adverse reaction: nesukladna informaciji o lijeku ili svojstvu lijeka);
- ozbiljna štetna reakcija (serious adverse reaction): bilo kakva nepovoljna reakcija ili događaj pri bilo kojoj dozi lijeka koja završava smrću, vitalno opasnim stanjem, hospitalizacijom, značajnom invalidnošću ili trajnim oštećenjem zdravlja;
- nuspojava (side effect): neplanski učinak pri normalnom doziranju i vezan uz farmakološko svojstvo lijeka;
- signal (signal): znak moguće uzročne povezanosti + prethodno nepoznat ili nepotpuno dokumentiran + potrebno više od jedne dojave;
- uzročnost (causality): dokazana uzročna povezanost prema prihvaćenim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije.

Sastav cjepiva (poglavlje 2 sažetka opisa svojstava lijeka) može biti izražen analitički - u težinskim jedinicama antigena, i/ili mjerom biološke potentnosti. Veliki dio antigena sadržanih u cjepivu nalazi se na manjim ili većim, ili čak cijelim, inaktiviranim ili atenuiranim česticama infektivnog ili alergenskog izvora, pa težinska dimenzija imunobioloških lijekova nije uvijek strogo poveza-

na s antigenskom potentnosti. Pojedine težinski jednake čestice cjepiva mogu na sebi sadržavati različit broj antigenskih mjesta, odnosno, u slučaju živih cjepiva, broj atenuiranih mikroba ne može se izraziti analitičkim dimenzijama (mikrogramima ili mikromolima u volumnoj jedinici). To je slučaj sa svim atenuiranim i inaktiviranim antiinfektivnim cjepivima, te mnogim acelularnim i pojediničnim cjepivima, osim rekombinantnih, te skoro svim alergenskim vakcinama (osim pripravaka otrova opnokrilaca). Neka mrtva i sva živa cjepiva opisuju se biološkom potentnošću, koja se izražava različitim jedinicama: npr. EL.U. (ELISA Units) i Lf (limit of flocculation) kod mrtvih cjepiva, ili CCID₅₀ (cell culture infectious dose 50%), ili PFU ili CFU (plaque ili colony forming unit) kod živih (5). Biološka potentnost govori o antigenskoj ili infektivnoj jačini određene jedinične doze cjepiva. Flokulacijska jedinica (Lf) jest imunokemijska dimenzija koja odražava broj čestica toksoida flokuliranih s referentnim antitoksinom (neutralizacijskim protutijelom). U prvom redu koristi se za definiranje čistoće i antigenske potentnosti toksoida difterije i tetanusa. Sadašnji minimum antigenske čistoće difterijskog toksoida iznosi najmanje 150 Lf jedinica po svakom miligramu dušika iz proteinske smjese toksoida spremnih za proizvodnju humanog cjepiva (6). CCID₅₀ predstavlja onaj titar virusa (količinu u volumnoj jedinici inokuluma) koji izazove citopatski efekt na 50% stanica u kulturi inokuliranoj jediničnoj dozom virusa, dok PFU/CFU izražavaju broj plakova ili kolonija koje nastaju iz volumne jedinice cjepiva. Kod većine parenteralnih cjepiva volumna jedinica, odnosno jedinični volumen u kojem se nalazi antigenski inokulum iznosi 0,5 ml.

Primjeri antiinfekcijskih cjepiva

Kao primjer možemo usporediti sastav dvaju cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubele. Samo su za rubelu i soj i doza jednaki, dok su za ospice i za zaušnjake vakcinalni sojevi različiti (Tablica 2).

U slučaju ospica, vakcinalni su sojevi različiti, ali su jednako dozirani jer su se pokazali jednako imunogenima. U

Tablica 2.
Usporedni pregled sastava dvaju cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubele.

Cjepivo	Morbilli	doza	Parotitis	doza	Rubella	doza
Priorix®	Schwarz	>10 ³ CCID ₅₀	RIT 4385	>10 ^{3,7} CCID ₅₀ (cca 5×10 ³)	Wistar RA 27/3	>10 ³ CCID ₅₀
M-M-RVaxPro®	Enders Edmonston	>1×10 ³ CCID ₅₀	Jeryl Lynn	>12.5×10 ³ CCID ₅₀	Wistar RA 27/3	>10 ³ CCID ₅₀

CCID 50 - Cell Culture Infective Dose 50

slučaju zaušnjaka, različiti su i sojevi i doza virusa, ali uz tu razliku, stopa serokonverzije nakon 1. doze cjepiva slična je za oba soja (96% RIT 4385, odnosno 97% Jeryl Lynn), makar je geometrijska srednja vrijednost postignutog titra protutijela viša za soj Jeryl Lynn (7). Različiti načini mjerenja biološke potentnosti cjepiva dosta se razlikuju od soja do soja. Paralela PFU/CFU s CCID₅₀ za pojedini virusni soj može biti skoro potpuna, ali i varirati od 0,66-10× (8). Moglo bi se spekulirati da je veća količina virusa Jeryl Lynn potrebna da bi se dosegnula ciljna stopa serokonverzije od >95% nakon prve doze, a da to usput rezultira višim prosječnim titrom specifičnih neutralizirajućih protutijela. Da li to ima kliničkih implikacija nije poznato, jer izravnih usporedbi jednog i drugog vakcinalnog soja nemamo (7).

Sljedeći je primjer mrtvih cjepiva sadržanih u DTaP-IPV-Hib-HB kombinacijskom cjepivu difterije-tetanus- acelularnog pertusisa-inaktiviranog poliomijelitisa-hepatitisa B-konjugiranog hemofilusa tipa b (Tablica 3). Ilustrativan je kako za razmatranje značenja biološke potentnosti, tako i za razumijevanje odnosa doze i imunogenosti.

Toksoidi difterije, tetanusa i pertusisa te drugi acelularni pertusisni antigeni dobivaju se ekstrakcijom iz kulture uzročnika, te se inaktiviraju različitim postupcima denaturacije (9). Doze difterijskog i tetanusnog toksoida izražene su u internacionalnim jedinicama (International Units - IU) koje se izvode iz flokulacijskih standarda. Oba 6-u-1 cjepiva, kao i svako drugo cjepivo koje sadrži DTP namijenjeno primarnom cijepjenju i prvoj revakcinaciji dojenčadi

i male djece sadrži razmjerno visoke doze difterijskog i tetanusnog toksoida te acelularnih pertusisnih antigena. Acelularne pertusisne komponente smatraju se dovoljno pročišćenima da ne sadrže znatnije količine pertusisnog endotoksina te se u sastav cjepiva uvode analitičkim jedinicama -mikrogramima (9).

Doze namijenjene kasnijim revakcinacijama sadrže znatno niže (5-15×) titrove difterijskog toksoida te komponenti acelularnog pertusisa zbog toga što se u međuvremenu događa supkliničko prokuživanje kolonizacijom ždrijela toksigenim sojevima *C. diptheriae* i *B. pertussis*. U slučaju tetanusa nema supkliničkog prokuživanja, te su podsjetne doze samo dvaput manje od primovakcinskih (10).

Tablica 3.
Usporedni sastav kombinacijskih cjepiva DTaP-IPV-HB-Hib i dTap

Antigen	dozne jedinice	DTaP2-IPV-HB-Hib (Hexacima®)	DTaP3-IPV-HB+Hib (Infanrix Hexa®)	dTap3 (Boostrix®)	dTap5 (Adacel®)
D	IU	20	30	2	2
T	IU	40	40	20	20
PT	µg	25	25	8	2,5
FHA	µg	25	25	8	5
PTN	µg		8	2,5	3
Fim 2,3	µg				5
HBsAg	µg	10	10		
PRP	µg	12	10		
Polio 1/2/3	DU	40/8/32	40/8/32	Imovax® 40/8/32	
Al(OH) ₃ +AlPO ₄	mg	0,6+0	0,5+0,32	0,3+0,2	0+1,5
Tragovi		Neomycin, polymyxin, streptomycin B	Neomycin, polymyxin	Neomycin, polymyxin	

Kratice: D - difterijski toksoid, T - tetanusni toksoid, PT - pertusisni toksoid, HA - filamentozni hemagglutinin (*B. pertussis*), PTN - pertaktin (*B. pertussis*), Fim - fimbrije (*B. pertussis*), HBsAg - površinski antigen virusa hepatitisa B, PRP - poliribozil-ribitol-fosfat (polisaharidni antigen *H. influenzae* tip b), Al(OH)₃ - aluminijev hidroksid (adjuvans), AlPO₄ - aluminijev fosfat (adjuvans)

Površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg) dobiva se metodom rekombinantne DNA kao jedinstvena molekula sa stalnom konformacijom i istim antigenim svojstvom. To omogućuje da njezina analitička jedinica odgovara uvijek istoj antigenskoj potentnosti. Radi se o nevjerojatno imunogenom cjepivu: doza od 10 µg (mikrograma) izaziva u osoba mlađih od 19 godina prosječni titar specifičnih neutralizacijskih protutijela od 5639 mIU/ml, a iznad te dobi potrebno je dati dozu od 20 µg kako bi se postigao komparabilni humoralni imunogeni odgovor (11). Zaštitnim titrom za pojedinca smatra se razina od svega 10 mIU/ml ikad izmjerena (12). U sažetku opisa svojstava lijeka, bez obzira na proizvođača, stoji da se djeci <16 g. daje doza od 10 µg, a ≥16 g. doza od 20 µg. Cjepivo protiv hepatitisa B znatno je manje imunogeno u novorođenčadi, u koje mjesec dana nakon serije 0,1,6 mj., polučuje prosječni titar neutralizacijskih protutijela od 713 mIU/ml (13). No, to je još uvijek 70 puta više od minimalnog praga koji se smatra doživotno zaštitnim (vidi gore).

Sadržaj antigena poliovirusa tipa 1, 2 i 3 ujednačen je u svim cjepivima koja ih sadrže. Izražavaju se jedinicama D-antigena (DU), protiv kojega se mogu ustanoviti tipsko specifična protutijela koja vežu komplement (14). D-antigeni svojstveni su živim infektivnim virusnim česticama, no denaturacijom (npr. grijanjem na 5 6°C) oni se pretvaraju u C-antigen. Protutijela protiv D-antigena vežu se i za C-antigen, ali obrnuto ne vrijedi. Kako se mrtvo polio cjepivo pravi inaktivacijom virusa formaldehidom, prisutan je izvjestan stupanj denaturacije, te je važno da cjepivo sadrži odgovarajuću količinu antigeni aktivnog D-antigena koji odražava biološku potentnost cjepiva (14).

Poliribozilribitolfosfat (PRP) kao antigen H. influenzae tip b jest razmjerno jednostavna polimerna polisaharidna molekula čija je težinska jedinica u paraleli s antigeničnošću. Dobiva se ekstrakcijom iz kulture H. influenzae tip b i kovalentno spaja s toksoidom tetanusa. U cjepivu je kovalentno vezana za toksoid tetanusa, čija količina može varirati, ali je antigena potentnost vezanog PRP-a stalna (15).

Sve komponente cjepiva adsorbirane su na aluminijev adjuvans Al(OH)₃ ili Al(OH)₃ + AlPO₄. Antigeni aktivne komponente cjepiva fizikalno su pripojene adjuvansu, ali nisu u kemijskom spoju s njime. Adjuvans pojačava nespecifičnu upalnu reakciju koja inicira kasniji specifični imunogeni odgovor: fagocitozu cjepiva u makrofage i stvaranje inflamsoma koji potiču sintezu interleukina 1 i 6 (16).

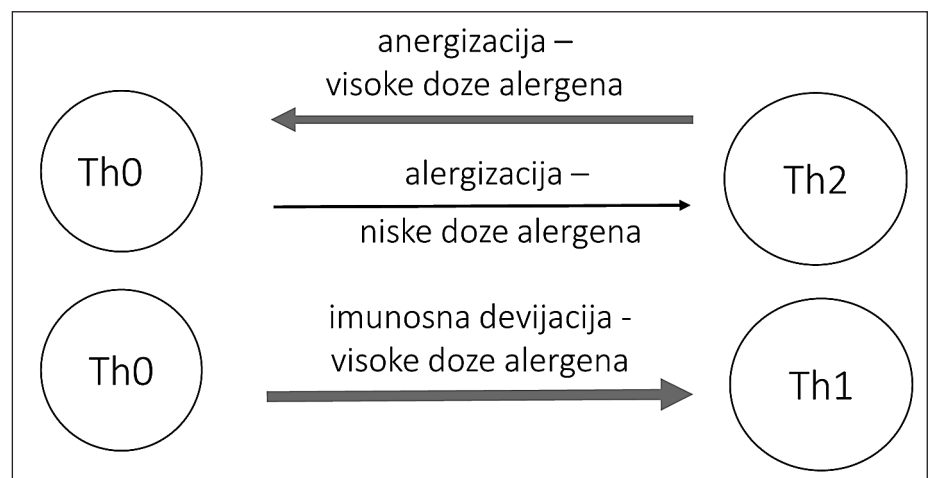
Alergenska cjepiva (alergenske vakcine)

Alergenska cjepiva su biološki lijekovi koji se koriste u specifičnoj imunoterapiji (stariji naziv: hiposenzibilizacija) bolesti izazvanih IgE-posredovanom alergijskom reakcijom. Njihov je glavni sastojak specifični alergen koji se koristi u dozama koje znatno premašuju one pri prirodnoj ekspoziciji (17). Mehanizam djelovanja specifične alergenske imunoterapije smatra se da počiva na dva procesa (Slika 1).

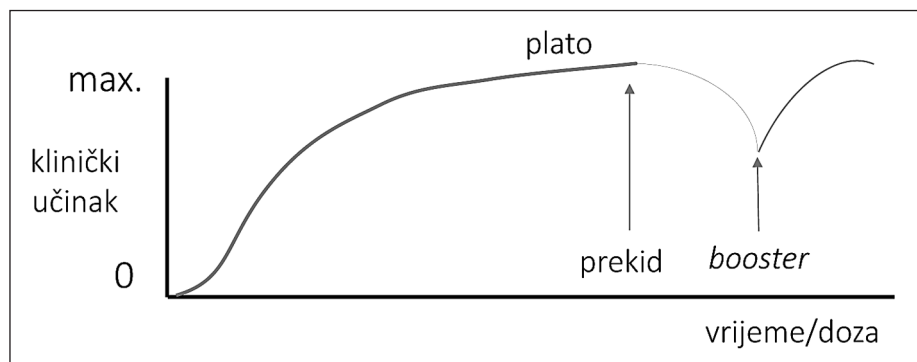
Na slici se ne vidi vrijeme - vrlo bitan čimbenik ovih procesa. Stalno izlaganje niskim dozama antigena kroz dugo vrijeme povećava mogućnost da se u predisponirnom organizmu pokrenu procesi alergizacije - devijacijom imunogenog odgovora u pravcu Th2-limfocita. Naglo izlaganje velikim (enormnim) dozama alergena, ili polaganije plansko izlaganje sve višim i na kraju visokim dozama alergena vodi u obrnutom smjeru putem

dva mehanizma: anergizacijom, tj. prevođenjem Th2 u Th0 limfocite, i imunogenom devijacijom, tj. usmjeravanjem Th0 stanica u pravcu Th1 diferencijacije (18).

Kada kažemo da je netko alergičan, npr. na kravlje mlijeko, grinju ili pelud breze, onda nabrajamo prirodne izvore alergena. Međutim, alergen je molekula ili dio molekule na koju se stvorio specifični IgE. Mjesto na molekuli na koje se veže specifični IgE zovemo epitopom, a u klinici i kliničkom laboratoriju alergenskom komponentom. Put od identifikacije prirodnog alergenskog izvora, do epitopa praktički je riješeno uvođenjem komponentne in vitro alergenske dijagnostike (engl. component resolved allergy diagnostics). Zadnjih nekoliko desetljeća imali smo alergenske ekstrakte dobivene ekstrakcijom - usitnjavanjem materijala prirodnog alergenskog izvora, miješanjem s 50%-tnim glicerinom u vodi i drugim ekscipijensima, te filtracijom tekuće faze s ekstrahiranim tvarima. Time su dobivene smjese dijelova struktura i većih molekula iz prirodnog izvora alergena, uključujući i proteinskih molekula, na kojima se nalaze alergenske komponente. Treba znati da ekstrakti različitih alergenskih izvora nisu jednako imunogeni. Npr. ekstrakt pseće dlake znatno je manje imunogen od ekstrakta mačje dlake, grinje ili peluda breze, a ni pojedini ekstrakti unutar istog alergenskog izvora, ne moraju biti jednake veličine niti sadržavati uvijek isti broj epitopa. To je posljedica različite gustoće



Slika 1. Alergizacija, ili anergizacija, zavise o različitim dozama alergena.



Slika 2. Odnos doze i učinka imunoterapije. Vrijedi načelo podsjetne doze, ukoliko prekid imunoterapije nije bio predugečak.

alergenskih komponenti u kapi alergenskog ekstrakta, odnosno grumenu/kapi prirodnog alergenskog izvora. Zato je važna standardizacija, bilo da je riječ o dijagnostičkim bilo o terapijskim alergenskim pripravcima. Uz kvantitativni sastav treba stajati i biološka potentnost izražena kao BU (biologic unit)/ml. Npr., 100.000 BU/ml znači da će u prick-u ta biološka potentnost dati urtiku jednake veličine pozitivnoj kontroli 1%-nog histamina (10 mg/ml). U tom slučaju je koncentracija alergenskog ekstrakta 0,1 µg/ml ili manje. Neki proizvođači koriste AU (Allergy Unit) ili IR (Index of Reference); npr. proizvođač Stallergenes navodi da biološka potentnost alergenskog ekstrakta od 100 IR/ml odgovara urtiku od 7 mm u osobe koja na 1% histamin također dobije urtiku od 7 mm. IC (Index of Concentration) govori da je neki alergenski ekstrakt u načinu proizvodnje i konačnoj diluciji ekvivalentan referentnom ekstraktu iz srodne alergenske skupine za koji je točno utvrđen IR. Druga jedinica je AUe (Allergy Unit equivalent) (19).

Alergenske vakcine od otrova opnokrilaca su liofilizati 4-5 proteinsko-enzimska sastojka (zajednički kod ose i pčele: fosfolipaza A, hijaluronidaza; samo pčela: melitin, apamin i MCD peptid; samo osa: fosfolipaza B, osinji kinin - mješavina peptida), i primjenjuju se samo supkutano. S obzirom na relativno jednostavni i poznati sastav, njihovo se doziranje iskazuje analitičkim težinskim jedincima - mikrogramima. Za razliku od svih ostalih alergenskih vakcina za supkutano davanje nisu adsorbirane na

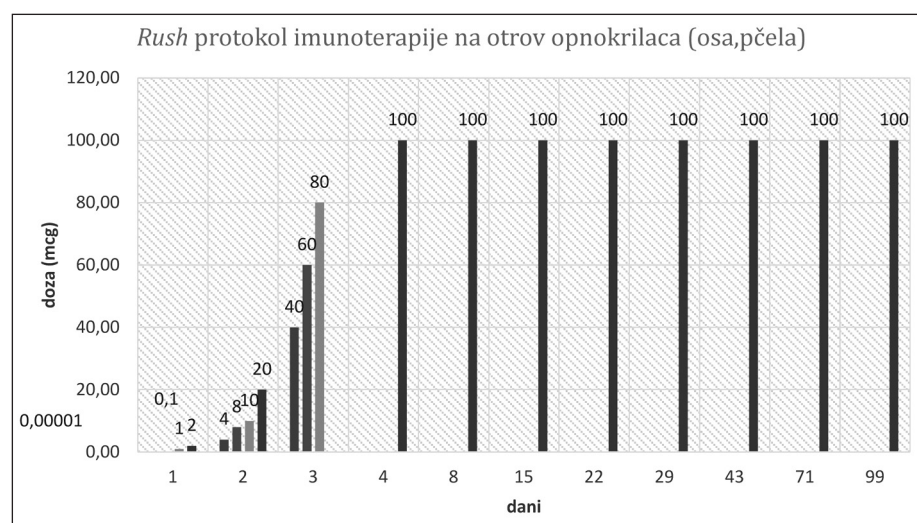
aluminijске ili kalcij-fosfatne adjuvanse. Ostali alergeni mogu se davati supkutano, sublingvalno, a neki i oralno. Oralni put rezerviran je za još uvijek pokusne i nestandardizirane pokušaje imunoterapije nutritivnih alergija (20). Sublingvalni pripravci sadrže neadsorbirane alergenske ekstrakte i ekscipijense. Stoga podatak o njihovoj analitičkoj težinskoj koncentraciji u pripravku ne znači mnogo, jer se alergenska potentnost razlikuje u zavisnosti od broja alergenskih epitopa po težinskoj jedinici ekstrakta. Obavezno se iskazuje alergenska potentnost (vidi gore).

Imunoterapije pokazuje klasičnu relacija doza-odgovor: što veća postignuta doza, to bolji učinak hiposenzibilizacije (Slika 2).

Osnovno je načelo specifične imunoterapije da se u što kraćem vremenu postigne što viša doza opterećenja alergenom, tj. što viša tolerancija. Konačno dosegnuta doza obično je višestruko viša od prirodne ekspozicije u istom vremenskom razdoblju. Da bi specifična imunoterapija alergijske bolesti uopće mogla uspjeti, pretpostavka jest da se provodi onim istim ili barem križno reaktivnim alergenima koji su u podlozi alergijske bolesti.

Na slici 3 prikazane su doze i razmaci pri primjeni tzv. rush protokola specifične imunoterapije na otrov opnokrilaca (pčele ili ose) (21). Za osu i pčelu jedini put specifične imunoterapije jest supkutani. Započinje se koncentracijom 10 puta manjom od one za prick test (tj., 10^{-5} µg), ali se u daljnjim koracima doze brzo povisuju, i tijesno prati lokalna i sistemna podnošljivost.

Makar je količina otrova po ubodu pčele ili ose vrlo varijabilna, ciljna doza alergenske vakcine od 100 µg odgovara otprilike dozi od 2-3 uboda pčele ili 10-20 uboda ose (22). Ta se doza može, u rush protokolu, postići u roku od 4 dana. U tom času osoba je već zaštićena od alergijske reakcije. Međutim, jasno je da u roku od 4 dana nije moglo doći do modifikacije imunskog odgovora, već je samo došlo do desenzitizacije, tj. blokade efektorskih mehanizama. Poznava-



Slika 3. Rush protokol imunoterapije na otrov opnokrilaca: pčele ili ose. Navedene su točne doze u mg (mikrogramima) te razmaci u danima. U istom danu, razmaci su po 1 h od doze do sljedeće doze, osim prvog dana: po ½ h za prve tri doze, te 2 h od 3. (1 µg) do 4. (2 µg) doze.

jući opću dinamiku imunodne reakcije, može se pretpostaviti da prve trajnije promjene u smislu imunodne devijacije i anergizacije (vidi sliku 1) nastaju nakon 3-4 tjedna alergenske vakcinacije. Od 6. tjedna imunoterapije, slijedi održavanje učinka ponavljanjem doza održavanja u mjesečnim razmacima. Imunoterapiju se održava 3-5 godina, a kasnije se prema potrebi mogu provoditi podsjetne kure sa 6-10 doza (23). Isto načelo vrijedi za ostale alergene koji se daju supkutanim ili sublingvalnim putem.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. European commission. Enterprise And Industry Directorate-General. Consumer Goods Pharmaceuticals. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 2C Notice to Applicants A guideline on Summary of Product characteristics (SmPC). Revision 2, September 2009.
2. Medicines and Health Products. Pharmacovigilance. WHO 2017. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/pharmvigi/en/
3. Richter D. Kontraindikacije cijepljenja koje to nisu. U: Bralić I i sur. Cijepljenje i cjepiva. Zagreb: Medicinska naklada, 2016; 96-105.
4. WHO. The Importance Of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. World Health Organisation, 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1>
5. Flint SJ, Enquist, W; Racaniello, VR, Skalka AM. *Virological Methods. Principles of Virology.* Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2009.
6. Preneta-Blanc R, Rigsby P, Sloth Wilhelmsen E, Tierney R, Brierley M, D. Collaborative study: Calibration of Replacement Standard of Diphtheria Toxoid for use in Flocculation Test. WHO Expert Committee On Biological Standardization. Geneva - 8 to 12 October 2007. WHO/BS/07.2062. http://www.who.int/biologicals/expert_committee/BS%202062%20diphtheria.pdf
7. Mumps virus vaccines. WHO Position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2000; 82: 51-60.
8. Forčić D, Košutić-Gulija T, Santak M, Jug R, Ivančić-Jelečki J, Markušić M, Mažuran R. Comparisons of mumps virus potency estimates obtained by 50% cell culture infective dose assay and plaque assay. *Vaccine.* 2010; 28 (7): 1887-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.11.049. Epub 2009 Dec 2.
9. Spada S, Walsh G. *Directory of Approved Biopharmaceutical Products.* Boca Raton: CRC Press 2004. <https://books.google.hr/books?id=CZaCXXVvirEC&printsec=frontcover&hl=hr#v=onepage&q&f=false>
10. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr, Eds. *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines - Evidence Bearing on Causality.* Washington DC: national Academy Press 1994. <https://www.nap.edu/read/2138/chapter/6>
11. Moyes C et al. Immunogenicity of a recombinant yeast derived hepatitis B vaccine in children. *NZ Med J.* 1988; 101: 162-4.
12. André F. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast derived hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1990; 8: 74-8.
13. Keating GM, Noble S. Recombinant Hepatitis B Vaccine (Engerix-B(R)): A Review of its Immunogenicity and Protective Efficacy Against Hepatitis B. *Drugs.* 2003; 63 (10): 1021-51.
14. Ferguson M, Wood DJ, Minor PD. Antigenic structure of poliovirus in inactivated vaccines. *J Gen Virology* 1993; 74: 685-90.
15. Abdelhameed AS et al. A glycoconjugate of Haemophilus influenzae Type b capsular polysaccharide with tetanus toxoid protein: hydrodynamic properties mainly influenced by the carbohydrate. *Sci Rep* 6, 22208; doi: 10.1038/srep22208 (2016).
16. Otto RBD, Burkin K, Amir SE, Crane DT, Bolognani B. Patterns of binding of aluminum-containing adjuvants to Haemophilus influenzae type b and meningococcal group C conjugate vaccines and components. *Biologicals* 2015; 43: 355-62.
17. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 300-6.
18. Richter D. Alergijske bolesti. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija. Školska knjiga:* Zagreb, 2016.
19. Bilješke sa simpozija: Simpozij Sekcije za alergologiju i kliničku imunologiju hrvatskog pedijatrijskog društva Hrvatskog liječničkog zbora. Hrvatski liječnički zbor, Zagreb, 18.3.2011. <http://www.hpd.com.hr/index.php/sekcija-za-alergologiju-i-klinicku-immunologiju/99-biljeske-sa-sastanka-saki-2011>.
20. Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International consensus of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
21. Catalogue produits. Waterloo: Stallergenes, 2012. http://www.stallergenes.be/uploads/tx_templavoila/Catalogue-FR_interact.pdf
22. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-49.
23. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (82): 1-20.

Summary

THE DRUG PROPERTIES OF A VACCINE

D. Richter

Vaccine is a biological medicinal product that complies with and bears the legal definition of a drug. Vaccines are designed to prevent infectious diseases or to suppress IgE-mediated allergic reactions (antiinfectious and allergenic vaccines, respectively). Because a vaccine exerts its action through the interaction with the immune system its pharmacokinetics is usually not a measurable characteristic. Dosage and pharmacodynamics are defined analytically by weight, whenever possible, and/or in units of biological potency and clinical effectiveness. Similarly to other drugs, there is a clear dose-response relationship. Vaccines have well defined side effects and adverse events which are closely monitored, but sometimes represent a subject of non-scientific speculation.

Descriptors: VACCINE, ALLERGENIC VACCINE, ANTIINFECTIOUS VACCINE

Primljeno/Received: 01. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 03. 4. 2017.