

Vaksiner mot rusmidler

Sammendrag

Enkelte rusmidler, inkludert nikotin, kan bli immunogene dersom de kobles kovalent til et bærerprotein og danner et kompleks. Injeksjon av slike komplekser kan føre til forhøyede konsentrasjoner av antistoffer rettet mot rusmidlet. Dersom rusmidlet deretter inntas, vil antistoffene binde en større eller mindre del av den inntatte dose og redusere samt forsinke overgangen til hjernen.

Det er særlig hos tidligere avhengige som har et sensitisert belønningssystem i hjernen, og som er avvendt fra rusmidler, at man forventer å se nytte av slik vaksiner. Ny stofftilførsel kan vekke til live latent sensitisering for bruk av stoffene, med ledsagende opplevelse av en sterk trang til stoffbruk. Dersom dette skjer hos en vaksinert, vil stoffene kunne bli bundet av sirkulerende antistoffer med redusert og forsinket overgang til hjernen. Dette vil kunne redusere trang og forhindre ytterligere rusmiddelbruk.

For nikotin og kokain har man eksperimentelle resultater som i noen grad underbygger denne hypotese. De fleste slike undersøkelser er gjort på dyr, men det foreligger også lovende funn fra forsøk med avvendte røykere og kokainbrukere når det gjelder å hindre tilbakefall til stoffbruk. Den eventuelle praktiske nytten er imidlertid ikke utredet, og bruken av vaksiner for avvenning fra stoffbruk, inkludert røyking, er i forsøksstadiet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jørg Mørland

jorg.morland@fhi.no
Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Carrera og medarbeidere viste i 1995 at det var mulig å få forsøksdyr til å danne antistoffer mot kokain ved å gi kokainvaksine (1). De fant videre at slike immuniserte dyr hadde mindre uttalte sentralnervøse virkninger sammenliknet med kontrolldyr, når de ble tilført kokain. Deres studier var starten på en periode der man med økende interesse studerer hva vaksiner kan bety innen rusmiddelfeltet.

Det er nå vist at injeksjon av en rekke rusmidler, inkludert nikotin, som gir tilnærmet de samme akutte og kroniske effektene i hjernens mesolimbiske-striokortikale system som andre rusmidler, koblet til større fremmedproteinmolekyler, kan gi opphav til produksjon av spesifikke antistoffer rettet mot selve det aktuelle rusmidlet. Antistoffresponsen kan foregå helt og holdent in vivo som ved vanlig aktiv immunisering ved vaksinasjon. Det er imidlertid også utviklet teknikker der antistoffproduksjonen skjer in vitro med danning av monoklonale antistoffer. Disse kan igjen brukes til passiv immunisering mot rusmidler. Slike undersøkelser har så langt bare vært gjort i dyremodeller. Bruk av monoklonale antistoffer mot rusmidler og nikotin vil derfor ikke bli nærmere gjennomgått her. Det antas imidlertid at for flere av de anvendelsesområdene for rusmiddelvaksiner som omtales, vil også bruken av monoklonale antistoffer kunne være aktuell i fremtiden. Dette vil særlig gjelde de tilfeller hvor man ønsker rask tilstedeværelse av antistoffer mot rusmidler (2, 3).

Hvorfor vaksinere mot rusmidler?

Når det ved vaksinasjon er dannet antistoffer mot rusmidler, vil sirkulerende rusmiddel-molekyler kunne bindes til de respektive antistoffer i større eller mindre grad. Slike rusmiddel-antistoff-komplekser med en molekylvekt på rundt 150 000 Da vil ha en størrelse (200–500 ganger det aktive stoff) som gjør at de vanskelig kan penetrere blod-hjerne-barrieren og andre tilsvarende biologiske barrierer, for eksempel placenta. Der-

for vil rusmidleffekten bli svekket i organer som på denne måten blir tilført mindre rusmiddel enn ellers (2, 3). Aktiv immunisering (vaksinasjon) har først og fremst vært forsøkt for kokain, metamfetamin, heroin og nikotin.

I praksis har man tenkt seg nytte av aktiv immuniseringen for fire områder:

- Hindre overdoseeffekter
- Hindre fosterskader
- Hindre tilbakefall til ny storbruk hos abstinente rusmiddelavhengige eller nikotinavhengige (terapeutiske vaksiner)
- Hindre avhengighetsutvikling i populasjoner der faren for slik utvikling er relativt høy (profylaktisk vaksine)

For det første området vil det være slik at en person som har antistoffer som binder store deler av en sirkulerende rusmiddelmengde, har større mulighet for å unngå toksiske effekter i hjernen enn en annen som ikke har denne beskyttelsen. Tilsvarende kan man også tenke seg forholdene for et foster hos en rusmiddelbrukende eller røykende gravid, med eller uten sirkulerende antistoffer.

I løpet av de senere år er det vist at gjentatt bruk av de aller fleste rusmidler og nikotin fører til langvarige funksjonelle og strukturelle forandringer i det mesolimbiske-striokortikale system. Disse forandringene synes å kunne foreligge i flere år etter siste stoffbruk (4, 5). Man mener videre at disse forandringene er knyttet til en latent sensitisering av behov og motivasjon for å bruke rusmiddel. Denne latente trang, som synes knyttet til visse morfologiske endringer i de mesolimbiske systemene, kan gjøres bevisst i form av sterk følt trang (craving) overfor stoff av minst tre forhold: generelt stress, påminnere (cues) overfor rusrelaterte personer eller situasjoner og (små) inntak av rusmid-



Hovedbudskap

- Rusmidler som nikotin og kokain kan bli immunogene gjennom kovalent kobling til et bærerprotein
- Antistoffdanning mot slike komplekser kan tenkes å hindre rusmidlets overgang til hjernen
- Eksperimentelle studier på dyr og mennesker gir håp om at vaksiner kan være til hjelp for å hindre tilbakefall hos avvendte røykere og kokainbrukere



I et folkehelseperspektiv er nikotin, ved siden av alkohol, det viktigste stoffet hva gjelder avhengighet og helseskader. Foto © MAY, BSIP/GV-Press

Mye forskning og utprøving gjenstår før man kan evaluere den praktiske nytten av kokain- og heroinvaksiner. Foto Science Photo Library/GV-Press AG

del. I praksis er det oftest stress eller påminnere som medfører en «sprekk», dvs. stoffbruk. Denne bruken forsterker ytterligere trangen til gjentatt bruk ved den siste mekanismen. Vaksinerings som følges av antistoffdanning vil kunne kupere denne veien til eskalert rusmiddelbruk ved at effekten av den første «sprekken» med rusmiddel reduseres eller elimineres, ettersom det inntatte stoffet ikke kommer frem til hjernen i tilstrekkelig mengde til å gi ytterligere motivasjon for rusmiddelbruk. Denne vaksinerings må foregå i god tid før en «sprekk». Avhengige vil således kunne vaksineres for å hindre ev. fremtidige tilbakefall.

Bruk av profylaktisk vaksine mot rusmidler og nikotin til barn og unge kunne synes som en besnærende og effektiv forebyggingsstrategi mot rusmiddelproblemer og røyking. De vaksiner som foreligger i dag, har imidlertid flere svakheter som foreløpig ikke gjør en slik strategi aktuell. I forhold til flere stoffer er det et problem at de antistoffkonsentrasjoner som oppnås, er utilstrekkelige til å blokkere virkningen av (høye) rusdoser. Videre vil antistoffkonsentrasjonene synke raskt, slik at stadig gjentatte vaksinasjoner, kanskje 2–3 per år, måtte til. Man står da overfor en vurdering av risikoen knyttet til gjentatte vaksinasjoner i relasjon til risikoen for å utvikle fremtidig rusmiddelavhengighet. Vaksinasjon vil heller ikke motvirke unge menneskers lyst til å eksperimentere med stoff, og det finnes per i dag en rekke rusmidler der det ikke er påvist immuniseringsmuligheter. Dette er noe av grunnen til at oppmerksomheten i dag er rettet mot rusmiddelvaksiner i terapeutisk hensikt for å hindre tilbakefall hos avvendte, tidligere avhengige personer.

Rusmiddelvaksinerings

Rusmidler har for liten molekylstørrelse (molekylvekt under 1 000 Da) til å generere en immunrespons. Dersom slike stoffer kobles kovalent til et fremmed bærerprotein, som bovint serumalbumin eller inaktivert kolera-

toksin, kan kroppen respondere med antistoffproduksjon. Den optimale antistoffproduksjonen vil avhenge av hvordan det lavmolekylære stoffet er orientert på overflaten av bærerproteinet. Når dette er kartlagt, må den samme koblingstypen også brukes ved revaksinasjon for å få en god boosterrespons, etter alt å dømme fordi den immunologiske hukommelsen er knyttet til strukturen av haptent-adjuvans-koblingen. Inntak av rusmidler hos et dyr eller menneske som tidligere er rusmiddelvaksinert, vil derfor ikke føre til noen ny antistoffproduksjon.

Erfaringen så langt tyder videre på at revaksinerings må skje med noen få måneders mellomrom for å opprettholde en oppnådd antistoffkonsentrasjon. Det er også vist at denne timingen og doseringen av ny vaksine er meget kritisk, og at man faktisk kan risikere å redusere den sirkulerende antistoffmengden ved uheldige valg av dose og vaksineringsintervall. Dette vil variere fra vaksinetype til vaksinetype og synes også å avhenge av genetiske faktorer hos den vaksinerte. Slike faktorer er antakelig også årsaken til de meget uttalte individuelle variasjoner som er registrert mht. grad av antistoffrespons av rusmiddelvaksinerings. Det gjenstår betydelig forskning og utviklingsarbeid for å optimalisere og effektivisere de vaksiner som foreligger.

I forsøk har de oppnådde antistoffnivåene ved vaksinerings og gjentatt vaksinerings vært relativt lave, slik at vanlige brukerdoser av stoff som når sirkulasjonen, ikke vil bli fullstendig bundet. Deler av dosen kan således nå sentralnervesystemet. Det er også et problem at det kreves en periode på minst 2–6 måneder med vaksinerings og revaksinerings før tilstrekkelig høye antistoffkonsentrasjoner oppnås. Her vil ev. monoklonale antistoffer kunne benyttes i startfasen. Terapeutisk vaksinerings av rusmiddelavhengige for å hindre «sprekk» vil antakelig kreve flere års opprettholdelse av tilstrekkelige høye antistoffnivåer, ettersom både nevrobiologisk og klinisk forskning indikerer at det

mesolimbiske striokortikale systemet vil være sensitisert i perioder på flere år etter siste inntak av rusmiddel. På den annen side vil én revaksinerings gi antistoffnivåer av måneders varighet og ikke kreve daglig motivasjon fra pasientens side, mens bruken av andre medikamenter hos slike pasienter vil være avhengig av daglig pasientmedvirkning.

Hva er oppnådd med vaksinerings så langt?

Dyreforsøk

For nikotin er det vist at 2–4 vaksinerings over en periode på 4–8 uker gir antistoffnivåer som påvirker farmakokinetikken til nikotin som gis til vaksinerte dyr (6, 7). Ved å teste med nikotindoser som gir blodkonsentrasjoner som hos røykere, kunne man vise at vaksinerings reduserte nikotindistribusjonen til hjernen med 40–60% (6, 7). Tilsvarende reduksjon ble også funnet hos dyr som ble utsatt for gjentatt nikotinesponering (6, 7). I forsøk der det ble gitt ekstreme nikotinbelastninger som overskred bindingskapasiteten til antistoffene med nærmere 70 ganger, fikk man også en liten, men signifikant reduksjon av fordelingen av nikotin til hjernen (8). Nikotinvaksinerings ble også funnet å forsinke nikotinovergangen til hjernen (2, 9). Det siste kan være av stor betydning, fordi utviklingen av de nevrobiologiske endringene i hjernen knyttet til avhengighet skjer raskere jo raskere stoffet går inn i hjernen (10).

Nikotinvaksinerte dyr viser mindre dopaminfrigjøring i mesolimbiske strukturer og mindre grad av utvikling av nikotin selvadministrering enn ikke-vaksinerte dyr (2, 11). I såkalte tilbakefallsmodeller var tidligere nikotinavhengige dyr som ble vaksinert, bedre beskyttet mot tilbakefall enn de ikke vaksinerte (12). Det samme ble funnet for graden av abstinenssymptomer (13). Betydningen av nikotinvaksine mht. nikotinivå hos rottefoster fra nikotinbehandlede mødre, er noe uklart. Reduksjon av nikotin-

nivået i fosteret etter enkelttilførsel er funnet (14), mens kronisk akkumulering av nikotin i fosteret og visse nevrobiologiske virkninger ikke ble redusert (Pentel og medarbeidere, personlig meddelelse).

For kokain er det vist at tre vaksineringer i løpet av fem uker medførte betydelige antistoffnivåer (1). Disse nivåene var tilstrekkelige til å redusere overgangen av kokain til hjernen med 25–80% (1, 15). Samtidig ble kokainets nevrobiologiske effekter redusert (1, 15). Kokainvaksinering er vist å ha en gunstig effekt i tilbakefallsmodeller hos vaksinerte, tidligere kokainavhengige dyr (16).

Vaksinering har også vært forsøkt overfor metamfetamin i dyremodeller. Tre vaksineringer i løpet av 7–8 uker ga målbare antistoffmengder. Hos slike dyr ble metamfetaminets effekter i hjernen imidlertid ikke svekket (17).

Også heroinvaksinering har vært forsøkt i dyrestudier (18, 19). Disse undersøkelsene, som ble publisert for ca. 30 år siden, har i liten grad vært fulgt opp. Problemer med å få frem en tilstrekkelig og varig antistoffrespons har vært et problem.

Studier hos mennesker

Nikotinvaksiner fra flere produsenter er for tiden til utprøving på mennesker. Tre vaksiner har vist seg sikre med hensyn til registrerte bivirkninger så langt. Alle vaksinene har gitt antistoffrespons, men med meget store individuelle variasjoner (opptil 20 ganger). Det synes å være en viss sammenheng mellom vaksinedose og størrelsen på antistoffresponsen. Det synes også å være forskjeller mellom vaksinene mht. i hvilken grad de(t) produserte antistoff(er) binder nikotin. En av vaksinene har gitt signifikant antistoffrespons som vedvarte fire måneder etter siste vaksinerings. I et placebokontrollert, dobbeltblindt forsøk, der endepunktet var vedvarende røykestopp, fant man at 57% av personene med høye antistoffkonsentrasjoner tilfredsstilte dette endepunktet i løpet av observasjonsperioden. Til sammenlikning oppnådde ca. 30% av personene i gruppen med moderat eller lavt antistoffnivå og i placebogruppen røykestopp. Disse resultatene foreligger foreløpig bare som møtereferat (3).

For kokain foreligger det en undersøkelse som viser at en vaksine kan føre til produksjon av antistoffer med høy affinitet (20). Kokainvaksinerte med kraftig antistoffrespons opplevde mindre kokainpåvirkning når de røykte standardiserte doser kokain enn vaksinerte med dårlig antistoffrespons (Haney og medarbeidere, personlig meddelelse). En helt ny undersøkelse viste at et vaksinereregime med fem høye doser gitt i løpet av 12 uker resulterte i høyere antistoffnivåer enn et regime med fire lave doser over åtte uker (21). Martell og medarbeidere fant at polikliniske kokainavhengige pasienter med høye antistoffnivåer brukte mindre

kokain enn pasienter med lav antistoffrespons (21).

Videre utvikling

Det foregår for tiden flere forsøk med både nikotin og kokainvaksiner på menneske, der sammenhengen mellom vaksinedoser, vaksinereregimer og antistoffrespons studeres og med flere kliniske mål. Man er i denne sammenheng særlig opptatt av placeboeffekten. Det kan synes som om en nikotinvaksine så langt har større potensial enn kokainvaksine, fordi antistoffresponsen for nikotinvaksinene i langt større grad vil være i stand til å blokkere effektene av relevante nikotindoser enn tilsvarende for kokain. Mye forskning og utprøving gjenstår før man kan evaluere den praktiske nytten av nikotin- og kokainvaksiner. Selv med fullstendig blokade av sirkulerende nikotin og kokain mht. transport inn i hjernen, kan det tenkes at andre mekanismer, slik som stress og påminnere, kan føre til sterkt ønske om å innta stoffene, som da kanskje vil bli brukt i så høye doser at antistoffene ikke lenger vil kunne blokkere tilstrekkelig. Denne innvendingen, som kan rettes mot alle rusmiddelvaksiner, vil først kunne imøtegås når omfattende kliniske utprøvinger er gjennomført.

Et annet problem ved vaksinering er at aktivt stoff som er bundet til antistoff, metaboliserer langsommere og således vil være lenger i kroppen. Dette synes å være tilfellet for nikotin. Utvikling av katalytiske antistoffer har vært forsøkt, blant annet for kokain. Binding til disse vil økte nedbrytningshastigheten for kokain.

Foreløpig har ikke utviklingen av vaksiner overfor andre rusmidler enn kokain og nikotin kommet særlig langt hos mennesker. Dersom nikotin- og kokainvaksinene viser seg å ha praktisk nyttige virkninger, kan man forvente en betydelig opptrapping. Det er dessuten et tankekors at den vestlige verdens rusmiddel nr. 1, alkohol, neppe kan gjøres gjenstand for vaksineforsøk – det er vanskelig å tenke seg antistoffproduksjon rettet mot en etydel av et tenkt hapten-protein-kompleks. I et folkehelseperspektiv er nikotin og alkohol de aller viktigste stoffene hva gjelder avhengighet og helseskader, og det er altså bare for nikotin at vaksinasjon, et klassisk redskap i folkehelsearbeidet, kan tenkes å få betydning.

Litteratur

1. Carrera MRA, Ashley JA, Parsons LH et al. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature* 1995; 378: 727–30.
2. Pentel PR, Keyler DE. Vaccines to treat drug addiction. I: Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R et al, red. *New generation vaccines*. 3. utg. New York: Marcel Dekker, 2004.
3. Kosten T, Owens SM. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol Ther* 2005; 108: 76–85.
4. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J et al. Dopamine in drug abuse and addiction – results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 557–69.
5. Spanagel R, Heilig M. Addiction and its brain science. *Addiction* 2005; 100: 1813–22.

6. Hieda Y, Keyler DE, Ennifar S et al. Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 809–19.
7. Pentel PR, Malin DH, Ennifar S et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65: 191–8.
8. Tuncok Y, Hieda Y, Keyler DE et al. Inhibition of nicotine-induced seizures in rats by combining vaccination against nicotine with chronic nicotine infusion. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001; 9: 228–34.
9. Satoskar SD, Keyler DE, LeSage MG et al. Tissue-dependent effects of immunization with a nicotine conjugate vaccine on the distribution of nicotine in rats. *Int J Immunopharmacol* 2003; 3: 957–70.
10. Samaha A-N, Robinson TE. Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 82–7.
11. Villiers SHL, Lindblom N, Kalayanov G et al. Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration* 2002; 69: 247–53.
12. Lindblom N, de Villiers SHL, Kalayanov G et al. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats. *Respiration* 2002; 69: 254–60.
13. Malin DH, Lake JR, Lin A et al. Passive immunization against nicotine prevents nicotine alleviation of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 87–92.
14. Keyler DE, Shoeman MG, Lesage MG et al. Maternal vaccination against nicotine reduces nicotine distribution to fetal brain in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 597–92.
15. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med* 1996; 2: 1129–33.
16. Carrera MRA, Ashley JA, Zhou B et al. Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 6202–6.
17. Byrnes-Blake KA, Carroll FI, Abraham P et al. Generation of anti-(+)-methamphetamine antibodies is not impeded by (+)-methamphetamine administration during active immunization of rats. *Int J Immunopharmacol* 2001; 1: 329–38.
18. Bonese KF, Wainer BH, Ftich FW et al. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunization. *Nature* 1974; 252: 708–10.
19. Killian A, Bonese K, Rothberg RM et al. Effects of passive immunization against morphine on heroin self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 9: 347–52.
20. Kosten TR, Rosen M, Bond J et al. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine* 2002; 20: 1196–1204.
21. Martell BA, Mitchell E, Poling J et al. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 158–64.

Manuskriptet ble mottatt 26.9. 2006 og godkjent 29.9. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.