

COCAINA 6.4

IL VACCINO ANTICOCAINA

Nicolette Ebsworth

Celtic Pharma Development Services Ltd, UK

SINTESI

L'abuso di cocaina rappresenta un problema enorme per il mondo medico-sanitario, per il quale, attualmente, non esistono ancora una farmacoterapia o altre forme di trattamento efficaci. TA-CD è un nuovo approccio terapeutico basato sulla vaccinazione, atto a sopperire ad un'esigenza fino ad oggi non soddisfatta. Gli anticorpi prodotti dai pazienti in risposta al vaccino inibiscono il trasferimento della cocaina al cervello e, conseguentemente, anche la capacità della cocaina di produrre lo stato di euforia.

Studi clinici di Fase I e Fase IIa hanno dimostrato che il vaccino è sicuro e ben tollerato. La vaccinazione TA-CD stimola la produzione di anticorpi specifici contro la cocaina (sebbene i risultati a livello individuale siano variabili) e durante gli studi di Fase IIa è stata dimostrata anche una riduzione dell'uso di cocaina. In particolare, si è potuto osservare che i pazienti che avevano una ricaduta durante gli studi riportavano un'attenuazione degli effetti euforici indotti dalla cocaina.

Al fine di definire più chiaramente il legame esistente tra la produzione di anticorpi specifici contro la cocaina e la riduzione dell'uso di questa sostanza, furono compiuti ulteriori studi clinici. Uno studio Fase II b randomizzato e controllato con placebo in consumatori di cocaina dipendenti da metadone è stato quasi ultimato, e ne verrà dato un resoconto in Giugno del 2006. Questi dati sono attesi con molta trepidazione, in quanto un risultato positivo permetterà al prodotto di entrare in studi di Fase III quanto prima, assicurando l'emozionante prospettiva di una nuova cura per le persone dipendenti da cocaina entro pochi anni.

INTRODUZIONE

La cocaina è un agente simpaticomimetico naturale ed è divenuta una droga da abuso grazie alle sue proprietà euforigeniche autorinforzanti.

La cocaina è un pericoloso stimolante (1) che crea una forte dipendenza e che, da qualche anno, rappresenta un problema enorme per la salute pubblica negli Stati Uniti (USA). L'abuso di cocaina è un problema crescente anche in molti paesi europei dove, negli ultimi anni, si sono registrati forti incrementi nell'abuso della sostanza. La prevalenza d'uso recente di cocaina tra individui di età compresa tra 15-34 anni in Europa va dall'1 al 10%, con un indice al di sopra del 4% per quanto riguarda il Regno Unito e la Spagna (2).

L'abuso di cocaina è caratterizzato da ripetute autosomministrazioni per via intranasale, endovenosa o per inalazione tramite fumo. Il rapido incremento di concentrazione di cocaina nel cervello porta ad una breve, euforica "scarica", la quale si pensa sia un fattore determinante nel causare e mantenere l'assuefazione. La dipendenza da cocaina si associa a problematiche nella vita sociale e la maggior parte delle persone che ne abusa riferisce anche disturbi d'ansia e stati di depressione. Le complicazioni mediche correlate all'uso di cocaina sono di tipo cardiovascolare, respiratorio e neurologico, e includono anche disturbi di tipo gastrointestinale, quali dolori addominali e nausea (3).

Dato che le farmacoterapie testate finora per il trattamento della dipendenza da cocaina si sono dimostrate per lo più inefficaci, vi è la necessità di trovare trattamenti nuovi ed efficaci. Questi nuovi tentativi di cura si sono concentrati sulle funzioni cerebrali, focalizzando l'attenzione sugli effetti della cocaina. Il vaccino TA-CD costituisce, infatti, un approccio alla terapia completamente nuovo, avendo come target la molecola stessa della cocaina mentre si trova ancora libera nel circolo sanguigno, prima che raggiunga il cervello.

USO PROPOSTO DEL PRODOTTO

La capacità della cocaina di produrre uno stato euforico dipende dal rapido afflusso di grandi quantità di droga al cervello. Il vaccino TA-CD è programmato per innalzare il livello di anticorpi in circolo contro la cocaina, i quali poi si fissano alla cocaina che è entrata nel flusso sanguigno a seguito della somministrazione per via intranasale, endovenosa o inalatoria. Il complesso anticorpo-cocaina che viene a crearsi è troppo grande per attraversare la barriera ematoencefalica, e in tal modo viene impedito che elevate concentrazioni di cocaina raggiungano il mesencefalo ed esercitino un effetto euforizzante. Si ritiene che l'assenza dello stimolo di gratificazione atteso nel nucleus accumbens, riduca gli effetti psicoattivi rinforzanti della gratificazione legati all'assunzione di cocaina.

IL PRINCIPIO DEL VACCINO APTENE

La molecola della cocaina in sé, è di dimensioni troppo piccole per poter provocare una risposta da parte di anticorpi. Tuttavia, si può innalzare il livello degli anticorpi contro un aptene quando esso venga unito ad un vettore proteico più grande (4). La subunità B della tossina colerica (CTB) è stata selezionata come vettore proteico ideale; essa è una proteina altamente immunogena, nota per le sue capacità di elicitarne una forte risposta degli anticorpi, ed è disponibile in forma ricombinante (rCTB), attualmente venduta in 50 paesi come vaccino orale contro il colera (5). Attraverso l'unione di un derivato della cocaina, la succinil-norcocaina (SNC), al rCTB, si può ottenere un coniugato capace di suscitare la produzione di anticorpi in grado di legarsi alla cocaina libera. Il coniugato proteico è adsorbito ad un adiuvante, gel di idrossido di alluminio, rimanendo sospeso in una soluzione acquosa per produrre il vaccino finale.

STUDI PRECLINICI

La capacità del vaccino di produrre una risposta anticorpale alla cocaina fu dimostrata dapprima in topi e ratti. Vari esperimenti hanno dimostrato che la risposta è principalmente IgG, e che

gli anticorpi persistono per un periodo notevole (fino a 5-6 mesi) a seguito dell'iniezione finale. Furono testate varie dosi e programmi di immunizzazione; questi studi portarono alla selezione di un piano di 3 iniezioni a intervalli di 4 settimane per la Fase I dello studio clinico.

La specificità del vaccino fu testata in vitro contro una gamma di molecole derivanti dalla cocaina. Questi esperimenti dimostrarono che gli anticorpi riconoscevano la cocaina e le molecole farmacologicamente attive collegate, come la norcocaina e la cocaetilene (prodotto quando la cocaina è consumata assieme ad alcol), mentre si legavano in misura molto minore a metaboliti inattivi, come per esempio la ecgonina metil estere e la benzoylecgonina. Pertanto, è stato dimostrato che le molecole inattive non competono con le molecole attive per il legame ad anticorpi anticocaina. L'eventuale cocaina che rimane libera in circolo, poiché non si è legata ad anticorpi o non è stata trasportata al cervello, viene velocemente metabolizzata, principalmente in benzoylecgonina. È particolarmente importante che questa (ed altre) molecola/e inattive di derivazione dalla cocaina, non riducano l'effetto degli anticorpi disponibili mediante un meccanismo di competizione con i siti di legame.

Una volta dimostrata la capacità del vaccino di produrre una risposta anticorpale, in diversi test su ratti è stata testata la capacità degli anticorpi indotti di modificare la risposta biologica alla cocaina. Fu somministrata della cocaina ad animali vaccinati e non vaccinati, e dopo 30 secondi fu rilevata la distribuzione della cocaina nel sangue, nel cuore e nel cervello. Negli animali vaccinati, i livelli di cocaina nel cuore e nel cervello erano significativamente più bassi, mentre erano più alti nel plasma. Questo dato supporta l'ipotesi secondo cui la presenza di anticorpi in circolo inibisce la capacità di grandi quantità di cocaina di raggiungere rapidamente il cervello, ed è in grado di ridurre gli effetti cardiaci e gli altri effetti psicologici indotti dalla cocaina.

Sono stati eseguiti esperimenti su ratti, secondo un modello di dipendenza, al fine di verificare se gli anticorpi anticocaina, indotti dall'immunizzazione con il TA-CD, potessero influire sulla risposta comportamentale alla cocaina. Le proprietà rinforzanti della cocaina possono essere misurate attraverso il modello di dipendenza da autosomministrazione endovenosa nei ratti, che si è dimostrato efficace nel predire la probabilità che una droga possa venire abusata da umani (6).

L'immunizzazione con il TA-CD riduceva significativamente il numero di infusioni di cocaina autoamministrate da parte del gruppo intero, mentre gli animali immunizzati con placebo non hanno dimostrato una differenza significativa prima e dopo l'immunizzazione. Inoltre, confrontando i due gruppi, si è potuto osservare che gli animali immunizzati con TA-CD lasciavano passare più tempo tra le infusioni di cocaina rispetto agli animali immunizzati con placebo.

STUDI CLINICI

La dipendenza da cocaina è una condizione notoriamente difficile da trattare. La ricaduta, infatti, si associa al rinforzo del craving con il rischio, spesso, di arrivare all'assunzione di dosi esagerate (binges). L'induttore più potente di craving per la droga è il consumo di piccole e modeste quantità della sostanza stessa (ad esempio, priming: innesco), ed è stato ipotizzato che proprio i dati sull'induzione di craving potranno fornire importanti informazioni sugli eventuali effetti benefici del vaccino. In presenza di titoli di anticorpi, la quantità di cocaina che raggiunge il cervello viene sia ridotta che rallentata, limitando così l'effetto rinforzante della ricaduta e riducendo la probabilità che un una singola ricaduta si trasformi in un consumo in-

controllato della droga (binges). I primi studi clinici su questo prodotto si sono rivelati molto incoraggianti.

Studio Clinica Fase di I (7)

È stato condotto uno studio placebo, doppio cieco, in un singolo centro, di Fase I, per valutare la sicurezza e la immunogenicità di 3 regimi di dosaggio del TA-CD versus placebo in pazienti astinenti da cocaina. Lo scopo dello studio era quello di valutare la sicurezza e la immunogenicità di tre dosi del vaccino versus placebo. I pazienti dello studio avevano una storia di abuso di cocaina ed avevano vissuto in un centro residenziale di cura per almeno un mese. Le loro condizioni di salute generali erano buone e, se femmine, non gravide.

Tre coorti, ciascuna composta di 10 pazienti (8 riceventi vaccino attivo e 2 riceventi placebo), furono trattate con iniezioni intramuscolari di 13 µg, 82 µg o 709 µg del vaccino TA-CD a 0, 4 e 8 settimane. Le valutazioni circa la sicurezza e l'immunogenicità furono eseguite frequentemente nelle prime 12 settimane, e continuarono con visite di follow-up nei 12 mesi successivi.

Risultati dello studio di Fase I

Sicurezza

Il vaccino TA-CD è risultato ben tollerato localmente e sistemicamente. Le reazioni rilevate nel sito di iniezione erano di lieve gravità; in 6 pazienti (3 dei quali appartenevano al gruppo placebo) si riscontrarono una o più delle seguenti reazioni: rossore, gonfiore, indurimento, o calore.

Le reazioni avverse non erano dose-dipendente e risultavano di breve durata.

Immunogenicità

I pazienti hanno risposto al ciclo di iniezioni con la produzione di anticorpi contro la cocaina. È stata rilevata una variabilità da paziente a paziente nella risposta ma, in generale, i livelli di anticorpi hanno raggiunto i livelli massimi a 10-12 settimane per poi declinare gradualmente nel corso dei 6-9 mesi successivi.

Studi Clinici di Fase IIa (8)

I dati della Fase IIa sono stati raccolti attraverso due studi; sono stati paragonati due diversi regimi di dosaggio, 4 x 82 µg (0, 2, 4, 8 settimane) e 5 x 360 µg (0, 2, 4, 8, 12 settimane). I soggetti erano persone dipendenti da cocaina e venivano seguiti attentamente in un setting ambulatoriale per quattordici settimane, con valutazione successiva (follow-up) dopo sei mesi. Il consumo di cocaina veniva monitorato con tossicologia urinaria. I soggetti erano invitati a ritornare dopo 9-12 mesi per una vaccinazione di richiamo.

Le misure di outcome primario erano la sicurezza e l'immunogenicità dei due regimi di dosaggio, in modo da identificare la dose ottimale e il piano di dosaggio per gli studi successivi. Un'analisi secondaria esaminò le relazioni fra i titoli di anticorpi del gruppo di vaccinazione e la percentuale di campioni urinari positivi per cocaina alla settimana, utilizzando un disegno di studio del tipo "intention to treat" (approccio pragmatico). Inoltre, attraverso colloqui con i soggetti che avevano riportato una ricaduta (dato rilevato tramite tossicologia urinaria positiva op-

pure segnalazione di uso da parte del soggetto stesso) si è cercato di documentare le segnalazioni soggettive dell'attenuazione degli effetti della cocaina dopo il vaccino.

Risultati della Fase IIa

Sicurezza

Il vaccino è risultato ben tollerato localmente e sistemicamente e non sono stati riportati effetti indesiderati gravi. Sono state peraltro riscontrate alcune reazioni nel sito dell'iniezione in alcuni pazienti; non è stata rilevata, però, alcuna differenza statistica fra i due gruppi di dosaggio.

Immunogenicità

Sono stati rilevati anticorpi nei sieri dei pazienti in entrambi i gruppi di vaccinazione alla 4° settimana; i livelli raggiungevano il picco massimo alla decima settimana per il gruppo 4 x 82 µg (iniezione finale alla 8° settimana), e alla 14° settimana per il gruppo 5 x 360 µg (iniezione finale alla 12° settimana). I titoli di anticorpi declinavano, in entrambi i gruppi, nel corso dei sei mesi successivi. Il livello massimo di risposta degli anticorpi era generalmente più alto nei gruppi ad alto dosaggio, sebbene la risposta anticorpale individuale fosse variabile.

Efficacia

Nonostante l'esiguo numero di pazienti e l'assenza di un gruppo di controllo con placebo, fu rilevata una differenza significativa tra i gruppi a basso e ad alto dosaggio per tutte le misure di outcome testate. Sebbene un numero importante di soggetti, in entrambi i gruppi, avesse avuto una ricaduta dopo sei mesi, tutti riportarono un'attenuazione di euforia, nonostante il fatto che i titoli di anticorpi fossero in declino. Servono studi più approfonditi per poter meglio apprezzare la relazione tra questa osservazione e i titoli di anticorpi, ed anche per capire in quale modo questa attenuazione degli effetti di rinforzo influisca sul consumo di cocaina a lungo termine.

Clinicamente, gli effetti del vaccino per la cocaina sull'euforia soggettiva e sull'uso della droga sono incoraggianti. In generale, entrambi i gruppi di dosaggio consumavano meno cocaina durante il periodo del trattamento, e coloro che sono andati incontro a ricaduta durante lo studio di 14 settimane, hanno riportato comunque un'attenuazione degli effetti euforici della cocaina.

Richiamo

Dato che i titoli di anticorpi declinavano dopo sei mesi con valori non rilevabili a 12 mesi, fu presa in esame la possibilità di utilizzare dosi di richiamo del vaccino. Alcuni pazienti hanno scelto di ricevere un'unica iniezione di richiamo tra i nove e i dodici mesi (corrispondenti ai valori nadir degli anticorpi); 2-4 settimane dopo, i titoli di anticorpi misurati erano significativamente alti.

STUDI CLINICI IN PROGRESSO

Ci sono due studi clinici sul TA-CD in procinto di pubblicazione (metà giugno 2006). Dati gli esiti incoraggianti visti finora con questo prodotto, questi dati sono attesi con trepidazione e,

se positivi, si intende estendere lo sviluppo del prodotto agli studi di Fase III, non appena possibile

Studio sull'efficacia Fase II b

È in fase di attuazione uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo, doppio cieco, fase IIb, i cui risultati sono previsti per giugno 2006. I pazienti dipendenti da cocaina, in terapia con metadone, sono stati trattati con TA-CD o placebo e il consumo di cocaina è stata misurato usando tossicologia urinaria su campioni raccolti tre volte alla settimana. L'obiettivo primario dello studio è quello di paragonare le percentuali di pazienti vaccinati con quelle dei soggetti appartenenti al gruppo placebo in relazione al mantenimento dello stato astinente da cocaina per tre settimane consecutive. Obiettivi esplorativi e secondari, utili per poter scegliere degli end-point primari per studi futuri, saranno: la valutazione della sicurezza e della immunogenicità del vaccino; la continuazione della cura; i livelli di anticorpi anti-cocaina; l'astensione da droghe illegali fino a 9 mesi e la risposta dei pazienti.

Studio preliminare di Fase IIa

Uno studio preliminare di Fase IIa sulla cocaina è in procinto di essere completato a Giugno 2006. Gli obiettivi di questo studio sono quelli di esaminare la sicurezza, l'immunogenicità e gli effetti comportamentali del TA-CD in combinazione con l'assunzione di cocaina. I pazienti sono stati stimolati con cocaina, in condizioni controllate, prima e dopo la vaccinazione con TA-CD. Gli effetti della cocaina sono stati misurati sulla base di un numero di parametri psicologici e degli effetti soggettivi riferiti che sono stati raccolti mediante questionari posti ai pazienti. I livelli sierologici degli anticorpi saranno misurati in modo da poter stabilire un'associazione tra i titoli di anticorpi e l'effetto fisiologico e psicologico della cocaina.

CONCLUSIONE

Sebbene i dati clinici disponibili per questo prodotto siano stati raccolti finora solo su un numero limitato di pazienti, i risultati ottenuti in questa difficile area di studio sono stati incoraggianti e saranno, si spera, rinforzati dagli esiti positivi dei due studi di Fase II sopra menzionati. Occorre ammettere, però, che esistono delle particolari problematiche legate a queste tematiche e alla popolazione dei pazienti e che, probabilmente, il vaccino dovrà essere usato in associazione ad altri interventi di supporto per poter essere efficace al massimo. In particolare, si ritiene che l'aderenza (compliance) del paziente a frequentare le cliniche, per ricevere il pieno apporto di iniezioni, rappresenti un aspetto essenziale. Tuttavia, sembra che questo prodotto possa fornire il supporto farmacologico che manca per tentare di interrompere il consumo e, soprattutto, possa essere un valido aiuto per prevenire che un singolo episodio di consumo diventi una ricaduta completa.

BIBLIOGRAFIA

1. Carroll FI, Lewin AH, Biswas J. Chemical approaches to the treatment of cocaine abuse. *Pharm News* 1994; 1:11-16.
2. EMCDDA 2004
3. Gold MS. Cocaine, *Drugs of Abuse: A Comprehensive Series for Clinicians, Volume 3*. New York and London: Plenum Medical Book Company; 1993: pgs 87-103.
4. Kubly J. *Immunology*. New York: W. H. Freeman and Company; 1994: Chapter 4.
5. Holmgren J, Czerkinsky C, Lycke N, Svennerholm AM. Strategies for the induction of immune responses at mucosal surfaces making use of cholera toxin B subunit as immunogen, carrier, and adjuvant. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:42-54.
6. Jatlow P, Elsworth JD, Bradberry CW, Winger G, Taylor JR, Russell R, Roth RH. Co-caethylene: a neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine-ethanol ingestion. *Life Sci* 1991; 48:1787-1794.
7. Kosten TR, Rosen M, Bond J, Roberts JStC, Shields J, Jack L and Fox B Human therapeutic cocaine vaccine : safety and immunogenicity. *Vaccine* 2002; 20: 1196-1204
8. Martell B,A, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR Vaccine Pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence *Biological Psychiatry* 2005; 58: 158-164

