

Sigara Bırakma Tedavisinde Yeni Tedavi Seçeneği: “Nikotin Aşısı”

NEW TREATMENT CHOICE FOR SMOKING CESSATION: “NICOTINE VACCINE”

Dr. Cengiz ÖZGE^a

^aGöğüs Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Tütün bağımlılığı dünyada en önemli önlenebilir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tüm dünyada 1.1 milyar nikotin bağımlısı bulunmaktadır ve her yıl sigaraya bağlı yaklaşık beş milyon kişi erken ölmektedir. Bin dokuz yüz seksenlerden bu yana değişik ilaçlar bağımlılık tedavisinde kullanılmıştır. Sigara bırakma tedavisinde başarı oranlarını artırmak için yeni arayışlara girilmiş ve yeni tedavi yöntemleri bulunmaya çalışılmıştır. İngiltere, Amerika ve İsviçre'de çalışmalarını sürdüren üç ayrı şirketin araştırma grupları nikotin aşısını daha önce piyasaya verme konusunda yarışmaktadır. Nikotin aşısı, kanda gezici spesifik antikor oluşturarak nikotin moleküllerini bağlar ve beyne dağılımını engeller. Bu yolla nikotinin davranışsal etkilerini azaltır. Mevcut veriler gelecekte nikotin aşısının bağımlılık tedavisinde kullanılabilceği düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara; nikotin aşısı; sigarayı bırakma

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18:231-234

Abstract

Tobacco consumption is believed to be one of the world's greatest preventable health problems. According to the World Health Organisation, 1.1 billion people worldwide are addicted to nicotine with tobacco causing an estimated five million premature deaths every year. Since 1980's there are various drugs have been used for nicotine addiction. Three companies of British, American and Swiss are currently in a race to be the first to market a commercial vaccine against nicotine. The nicotine conjugate vaccine acts by mobilising drug specific antibodies, which bind the nicotine molecules in the blood and prevent the drug from distributing to the brain, thereby reducing its behavioural effects. The literature knowledge has been suggested that nicotine conjugate vaccine can be used for treatment of addiction.

Key Words: Smoking; nicotine vaccine; smoking cessation

Tütün bağımlılığı dünyada en önemli önlenebilir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tüm dünyada 1.1 milyar nikotin bağımlısı bulunmaktadır ve her yıl sigaraya bağlı yaklaşık beş milyon kişi erken ölmektedir.¹

Sigara içilmesindeki en önemli faktör nikotine karşı oluşan fiziksel bağımlılıktır.² Dünya Sağlık Örgütü bağımlılığı, “kullanılan bir psikoaktif maddeye kişinin daha önceden değer verdiği diğer uğraşlardan ve nesnelere belirgin olarak daha fazla bir öncelik taşıma davranışı” olarak tanımlanmaktadır.³ Sigara bırakmanın sağlığa yararları

konusunda 1993'den bu yana yapılan yayınlar sigara içme prevalansını ancak çok düşük oranlarda azaltmıştır.⁴⁻⁵ Sigara içen kişilerin yaklaşık olarak %40'ı yıllık olarak sigarayı bırakmayı denemektedir. Ancak bunların yalnızca %5'i başarılı olabilmektedir.⁶ Bırakmayı deneyenlerin çoğu ilk iki hafta içerisinde sigaraya yeniden başlamaktadır. Uzun süreli bırakma için 4 yada daha fazla bırakma denemesi gerekmektedir.^{5,7} Kardiyovasküler hastalığı olanlarda, kanser hastalarında yada kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bile bırakma oranları %50'nin altında kalmaktadır.⁶

Bin dokuz yüz seksenlerden bu yana değişik ilaçlar bağımlılık tedavisinde kullanılmıştır. İlaç tedavisinin davranışsal tedavi ile desteklenmesinin daha etkili olduğu gözlenmiştir. Değişik sigara bırakma yöntemleri ile bırakma oranları %30'un altında bir oranda gerçekleşmektedir.⁸ Sigara bırakma tedavilerinde başarı oranlarını artırmak için

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.10.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Cengiz ÖZGE
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, MERSİN
cengizozge@mersin.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18

231

Tablo 1. Nikotin bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaçlar	Uygulama yolu ve doz	Klinik ve farmakolojik mekanizmalar
Nikotin bantı	Transdermal 7-21 mg/gün	NRT: Nikotin isteğini ve yoksunluk belirtilerini azaltır.
Nikotin sakızı	20-40 mg/gün	NRT: Nikotin isteğini ve yoksunluk belirtilerini azaltır.
Nikotin pastili	20-40 mg/gün	NRT: Nikotin isteğini ve yoksunluk belirtilerini azaltır.
Nikotin nazal spray	16-32 mg/gün	NRT:Nikotin-asetilkolin reseptörlerinin hızlı uyarılması sonucu sigara isteğini hızla azaltır.
Nikotin inhaler	6-16 mg/gün	NRT:Nikotin-asetilkolin reseptörlerinin hızlı uyarılması sonucu sigara isteğini hızla azaltır.
Bupropion HCL	Oral, 300 mg/gün	Dopamin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek nikotin isteği ve yoksunluk belirtilerini azaltır.
Clonidine	Oral, 0.6-1.2 mg/gün	α_2 -adrenerjik reseptör blokleri, sigara yoksunluk belirtilerini azaltır.
Trisiklik antidepresanlar nortriptilin, doxepin	Oral, 100-250 mg /gün	Noradrenalin ve 5-hidroksitriptamin geri alımını engeller. Muhtemelen yoksunluk belirtilerini ve eşlik eden depresif belirtileri azaltır.
Mecamylamine	Oral, 5-20 mg/gün	Asetilkolin reseptör antagonisti, nikotin bantı ile birlikte nikotin gereksinimini ve yoksunluk belirtilerini azaltır.
Naltrexone	Oral, 50-100 mg/gün	Endojen opioid reseptör antagonisti, nikotin bantı ile birlikte kullanıldığında yoksunluk belirtilerini azaltır. Komorbid alkol kullanımını azaltabilir.
Buspirone	Oral, 15-40 mg/gün	5-HT _{1A} reseptör parsiyel agonisti, 5-hidroksitriptamin salınımını azaltır. Komorbid anksiyetesi olan hastalarda yararlı olabilir.
Moclobemide	Oral, 400 mg/gün	Reversibl MAO-A inhibitörü noradrenalin ve 5-hidroksitriptamin düzeyini artırır. Duygu-durum bozukluğu olan hastalarda yardımcı olabilir.
Selegiline	Oral, 10 mg/gün	İrreversibl MAO-B inhibitörü, sinaptik dopamin düzeyini artırır. Nikotin replasman gereksinimini azaltabilir ve yoksunluk belirtilerini azaltır.

NRT: Nikotin Replasman Tedavisi.

yeni arayışlara girilmiş ve yeni tedavi yöntemleri bulunmaya çalışılmıştır. Günümüzde sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.⁹

İngiltere, Amerika ve İsviçre'de çalışmalarını sürdüren üç ayrı şirketin araştırma grupları nikotin aşısını daha önce piyasaya verme konusunda yarışmaktadır. Amerikan grubu 12 Haziran 2002'de nikotin bağımlılığı ile mücadelede geliştirilen yeni bir aşının insanlar üzerinde test edilmeye başlandığını açıklamıştır. İngiliz grubu 14 Haziran 2002'de, geliştirdikleri aşının Faz I çalışmaları sonuçlarına göre son derece güvenilir olduğu, iyi tolere edildiği ve spesifik antinikotin immün cevap oluşturduğunu açıklamışlardır. Faz 1 çalışmaları sonucunda antikor düzeyi en erken 7 ile 14 günde oluşmaya başladığı ve en üst düzeye ulaşması için 4 ayın üzerinde bir zaman geçmesi gerektiği bildirilmektedir.^{10,11}

Bu sonuçlar gelecekte aşının nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılabileceğini desteklemiştir. Nikotin aşısı, kanda gezici spesifik antikor oluşturarak nikotin moleküllerini bağlar, bu moleküllerin beyne dağılımını engeller ve bu yolla nikotinin davranışsal etkilerini azaltır. Bu antikorların niko-

tin bağlama kapasitesi 1.3 μM 'dür. Bu değer sigara içicilerdeki kan nikotin konsantrasyonundan düşüktür. Ratlarda 4-8 haftada uygulanan 2-4 enjeksiyon sonrasında nikotin dağılımını azalttığı ve beyne ulaşımını %40-60 oranında engellediği gösterilmiştir.^{12,13} Aşılı immünize ratlarda nikotine bağlı dopamin salınımının olmadığı görülmüştür.¹⁴⁻¹⁶ Yine hamilelikten önce aşılanan ratlarda nikotinin fetusa geçişinin %40-60 oranında azaldığı gösterilmiştir.¹⁷

Mayıs 2005'de Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu çift kör, plasebo kontrollü İsveç çalışmasının sonuçlarını sunmuştur. Buna göre aşı sürekli bağımlılığı tedavi etmede yeterli düzeyde etkili görülmemiştir. Bununla birlikte subgrup analizleri yapıldığında yüksek antikor cevabı veren hastaların %57'sinde, orta ve düşük antikor düzeyi oluşturan ve plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında sürekli bağımlılık oranları anlamlı derecede azalmıştır. Subgrup analizlerinde nikotin replasman tedavisi alan hastalar dışlanmıştır. Böylece bu çalışma yeterli antikor düzeyi oluşturacak aşılar geliştirilinceye kadar insanlarda aşı tedavisi için bir temel oluşturmuştur. İngiliz grubun aşısı ise 10 ve 50 μg dozlarında 4-5 aşılama sonrasında güvenli olup genel olarak iyi tolere edilmektedir. Ortalama

tepe antikor düzeyi yüksek dozda iki kat daha yüksek bulunmuş, fakat 20 kat bireysel fark saptanmıştır. Bu antikorlar serbest nikotine karşı yüksek afinite göstermektedir. Amerikan grubu aşısı Faz II çalışmalarının sonlarındadır ve antikor seviyesinin 4 ayda en üst düzeye çıktığı gösterilmiştir. İngiliz grubu aşısı gibi 20 kat farklı antikor düzeyleri saptanmıştır. Bu bulgular sonucunda birçok hastada yeterli antikor düzeyi oluşamayabileceği, fakat yüksek düzeyler elde edilen hastalarda başarılı sonuçlar alınabileceği görülmektedir. Aktif aşının kalıcı bir etki yaratabilmesi için ya sık tekrarlanan enjeksiyonlar, ya da aşının depo formunun geliştirilmesi gerekmektedir.¹⁸

Aktif immünizasyon potansiyel olarak geri dönüşümlü değildir. Ekzojen olarak üretilmiş antikorların verilmesi ile oluşturulan pasif immünizasyon ise geçici bir immünizasyon sağlar ve immün sistem üzerine kalıcı bir etki bırakmaz. İnsanda antikorların yarılanma ömrü genel olarak 3 haftanın üzerindedir ve bu süre içerisinde sigarayı bırakmak isteyen kişiye yardımcı olur. Nikotin bağımlısı, sigara içmekle herhangi bir tatmin edici etki elde edemezken, ilk kez deneyen kişi de bağımlı hale gelmez.^{10,11}

Nikotin aşısı sigarayı bırakmak isteyenler için yeni bir fırsat olabilir. Daha önce bırakmaya çalışan, ancak başarılı olamayan kişiler aşı uygulaması ile bunu başarabilirler. Bu seçim etik açıdan büyük bir problem gibi görünmemektedir. İmmünizasyon geri dönüşümsüz olsa bile kişinin kendi kendini aşılattırmaya hakkı olduğu söylenebilir. İkincisi, aşı şu anda sigara içmeyen kişilere de bağımlılıktan korunmak için bir seçenek sunmaktadır. Mevcut çalışmalar çocuklar ve ergenlerin nikotin bağımlılığı konusunda özellikle risk altında olduğunu göstermektedir. Eğer aileler çocuklarını sigarayı denemeden aşılattırlarsa bu yararlı olabilir. Bir nikotin aşısı teorik olarak iki yolla etkili olabilir. Birincisi çocuğun sigarayı deneme olasılığı azalır. İkincisi çocuk sigarayı denese ya da içmeye karar verse bile bağımlı olmaz ve kolaylıkla bırakabilir. Bu nedenle aşı uygulaması çocuklara önerilmesi uygun gibi görünmektedir. Bununla birlikte ailelerin ahlaki açıdan çocuklarına sigaraya karşı aşı yaptırmaya hakları olup olma-

dığının da sorgulanması gerekir. Sürdürülen derslere göre daha ucuz ve daha etkin bir yol olsa da, çocuğun immün sistemi üzerine etki ederek, gelecekteki davranışlarını değiştirmek önemli bir problem gibi görünmektedir.^{10,11}

Çoğu Avrupa ülkesinde aileler çocuklarını difteri, tetanoz kızamık ve boğmaca gibi hastalıklara karşı aşılatma şansları vardır. Bu aktif aşılar çocukların immün sistemlerinde kalıcı etki yaratarak hastalıklara karşı koruma sağlar. Ailelerin bu aşuları yaptırmaları toplumda genel kabul görmektedir. Nikotin aşısı da benzer yolla koruma sağlar. Bununla birlikte diğer aşılar gibi değerlendirilmesi gerektiğini savunanlar olduğu gibi, aynı kategoride olmadığını savunanlarda vardır. Yukarıda belirtilen aşılar hastalıklara karşı korunmada yalnızca her bir çocuğu korumakla kalmaz toplum genelinde de bağışıklık yaratarak genel koruma sağlar. Böylece hastalığın topluma yayılması da önlenmiş olur. Oysa tütün kullanımı bir enfeksiyon hastalığı değildir ve bir toplumsal bağışıklık yaratmaz. Eğer nikotin aşısı popüler hale gelir ve genç sigara içicilerinin oranında bir azalma meydana gelirse bu toplumsal bağışıklığın çok özel bir formu olabilir.^{10,11}

Nikotin aşısı geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle ileride çocuklar konusunda etik problemler yaşanacağından muhtemelen kullanımı sınırlı olacaktır.¹⁰

Henüz pratik uygulamadaki yerinin ne olacağı belirsiz olsa da nikotin aşıları, nikotin bağımlılığı ile mücadelede yeni bir ufuk açan önemli bir tedavi seçeneği olacaktır. Bu konudaki gelişmeler ve gelişmelerin yol açtığı tartışmalar ile aşılar tedavide hak ettiği yeri alacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Fact sheet no 222. April 1999.
2. Kotlyar M, Hatsukami DK. Managing Nicotine Addiction. Journal of Dental Education 2002;66:1061-73.
3. Atrens DM. Nicotine as an addictive substance: A critical examination of basic concepts and empirical evidence. Journal of Drug Issues 2001;31:325-94.
4. Centers for Disease Control. Cigarette smoking among adults United States, 1999. Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:869-73.
5. U.S. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the surgeon general. Rockville, MD: Office on Smoking and Health, 1990.

6. Centers for Disease Control. Smoking cessation during previous year among adults United States, 1990 and 1991. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:504-7.
7. Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care* 1999;26:611-31.
8. Manley MW, Epps RP, Glynn TJ. The Clinician's role in promoting smoking cessation among clinic patients. *Med Clin North Am* 1992;76:477-94.
9. George TP, O'Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:42-8.
10. Hasman A, Holm S. Nicotine conjugate vaccine: is there a right to a smoking future? *J Med Ethics* 2004;30:344-5.
11. Haney M, Kosten TR. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev. Vaccines* 2004;3:11-8.
12. Hieda Y, Keyler DE, Ennifar S, Fattom A, Pentel PR. 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.
13. 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.
14. de Villiers SH, 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.
15. Lindblom N, de Villiers SH, Kalayanov G, Gordon S, Johansson AM, Svensson TH. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats. *Respiration* 2002;69:254-60.
16. Pentel PR, Keyler DE. Vaccines to treat drug addiction. In: Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good MF, eds. 3rd ed. *New Generation Vaccines*. New York: Marcel Dekker Publications; 2004. p.1057-66.
17. Keyler DE, Shoeman D, LeSage MG, Calvin AD, Pentel PR. Maternal vaccination against nicotine reduces nicotine distribution to fetal brain in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:587-92.
18. Hall W. The prospects for immunotherapy in smoking cessation. *Lancet* 2002;360:1089-91.