

Vaccinaties in de psychiatrie

A. DOLS, W. VAN DEN BRINK, P. EIKELENBOOM

ACHTERGROND Vaccinatie is een bekende strategie bij het voorkómen en behandelen van infecties. Het doel van vaccinatie is om antigenen onschadelijk te maken door de productie van antilichamen. In de psychiatrie doen zich ook situaties voor waarbij antigenen, ingebracht van buiten of ontstaan tijdens een ziekteproces, een bedreiging vormen voor de gezondheid van de patiënt.

DOEL Verkennen van de mogelijke toepassingen van vaccinatie binnen de psychiatrie.

METHODE Bespreken van vaccinatie in de psychiatrie aan de hand van twee voorbeelden.

RESULTATEN In het verslavingsonderzoek wordt geëxperimenteerd met antilichamen tegen onder andere cocaïne en nicotine. Men streeft ernaar dat deze verslavende stoffen gebonden worden voordat ze de bloed-hersenbarrière passeren om zo te voorkomen dat ze daar een belonend effect initiëren. De eerste klinische resultaten zijn veelbelovend, maar vaccins worden nog niet klinisch toegepast. Bij de ziekte van Alzheimer is bij diersmodellen aangetoond dat specifieke antilichamen A β -aggregatie kunnen voorkómen en bestaande aggregaten kunnen oplossen. Op basis van deze bevindingen lopen er thans verschillende grootschalige klinische trials naar immuuntherapie bij de ziekte van Alzheimer. De eerste klinische resultaten toonden weinig neurocognitieve effecten; één studie moest worden afgebroken wegens bijwerkingen van deze therapie, te weten meningo-encefalitis.

CONCLUSIE Voorlopig is de klinische toepasbaarheid van immuuntherapie in de psychiatrie nog beperkt, maar deze lijkt wel veelbelovend.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)10, 751-759]

TREFWOORDEN Alzheimer, cocaïne, immuuntherapie, preventie, vaccinatie

Vaccinatie heeft, naast verbeterde hygiëne en een betere voeding, de grootste bijdrage geleverd aan de volksgezondheid in de afgelopen 100 jaar; samen hebben ze het aantal doden als gevolg van infectieziekten drastisch verlaagd (Janeway & Tra-vers 1997).

Het principe dat een mens na contact met een antigen levenslange immuniteit kan opbouwen tegen nieuwe infectie met dat antigen werd toegepast door mensen in aanraking te laten komen met gedroogd materiaal van een pokkenblaasje, waarna zij een milde infectie kregen. Edward Jenner (1749-1823) ontdekte in 1796 dat infectie met

een runderanaloog van pokken (vaccin, van het Latijnse woord voor koe, vacca), koepokken veroorzaakte en immuniteit gaf tegen menselijke pokken zonder het risico op ziekte. Een subcutane kortdurende infectie met antigenen stimuleert een immuunrespons die kruisreactief is met pokkenantigenen en dus een bescherming oplevert.

Hierna zijn er twee manieren ontwikkeld om actief te vaccineren. Bij de eerste manier gebruikt men verzwakte organismen met verminderde potentie tot ziekte, die wel stimuleren tot beschermende immuniteit (bijvoorbeeld mazelen en polio). Bij de tweede methode gebruikt men

gedode organismen of gezuiverde componenten van dat organisme (bijvoorbeeld tetanus en kinkhoest). Deze bleken net zo effectief als het gehele organisme, zonder het risico van een levend vaccin, dat toch een dodelijke infectie kan veroorzaken bij mensen met een verlaagde afweer.

Op 8 mei 1980 maakte de Wereldgezondheidsorganisatie bekend dat pokken wereldwijd waren uitgeroeid. Ondanks het succes bij sommige ziekten, zoals difterie, tetanus, poliomyelitis, pokken en rodehond, blijven er ziekten waarvoor een vaccin ontbreekt, zoals malaria, tuberculose en humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

Verband met psychiatrische stoornissen? In het verleden zijn infecties en vaccinaties in verband gebracht met psychiatrische stoornissen. Zo zou een virale infectie verklaren waarom patiënten met schizofrenie vaker in de winter geboren worden. Infectie met groep A- β -hemolytische streptokokken zou leiden tot een obsessieve-compulsieve stoornis of ticstoornis (*paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections* of PANDAS) (Fluitman e.a. 2004). Vaccinatie tegen de bof, mazelen en rodehond zou autisme veroorzaken (Wakefield e.a. 1999). Echter, uit recente gegevens blijkt dat voor de veronderstelling dat vaccinatie tegen kinderziekten autisme zou veroorzaken onvoldoende bewijs is (Baird e.a. 2008; Murch e.a. 2004) en de publicatie van Wakefield e.a. (1999) werd teruggetrokken omdat het onderzoek niet goed was uitgevoerd (Horton 2004).

Het grote succes van vaccinatie bij behandeling, maar vooral ook bij de preventie van infectieziekten heeft geleid tot onderzoek naar toepassing ervan bij niet-infectieuze aandoeningen, waaronder recent ook psychiatrische stoornissen.

In deze bijdrage bespreken wij eerst de principes van vaccinatie en vervolgens de mogelijkheden van therapeutische en preventieve effecten van vaccinatie voor psychiatrische stoornissen zonder infectieuze oorzaak. We geven daarbij voorbeelden van psychiatrische ziektebeelden uit de verslavingszorg en ouderenpsychiatrie.

PRINCIPES VAN VACCINATIE

Specifieke voorwaarden voor een succesvolle vaccinatie zijn afhankelijk van de kenmerken van de infectie. De humorale respons, primair geïnitieerd door B-cellen, is vooral effectief bij infecties met extracellulaire organismen, maar ook bij intracellulaire organismen en virussen die van cel tot cel gaan via de extracellulaire ruimte (Benner e.a. 2003). De adaptieve immuunrespons, primair gemedieerd door T-cellen, kan geprogrammeerde celdood (apoptosis) veroorzaken in cellen geïnfecteerd met intracellulaire organismen.

Aanvankelijk ging het alleen om infectieziekten, maar in de tweede helft van de vorige eeuw is er ook veel onderzoek gestart naar het gebruik van vaccinatiestrategieën bij maligniteiten. Dit nadat bekend was geworden dat het immuunsysteem tumorcellen kan herkennen en aanvallen. De klinische toepasbaarheid is echter moeizaam gebleken (Dols 2004). Een tumorcel kan namelijk cytokinen afscheiden die een remmende werking op het immuunsysteem hebben en op het oppervlak kunnen bepaalde moleculen ontbreken, zodat de tumorcel niet meer als lichaamsvreemd herkend wordt.

Naast vaccinatie (actieve immunisatie) zijn er ook toepassingen waarbij gebruikgemaakt wordt van directe injectie van specifieke antilichamen (passieve immunisatie), waardoor bijvoorbeeld een tijdelijke bescherming tegen hepatitis A kan worden bereikt. Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij injectie met trastuzumab, een antilichaam dat zich bindt aan borstkankercellen en leidt tot een betere 5-jaarsoverleving.

VACCINATIE IN DE PSYCHIATRIE

Vaccinatie bij cocaïneverslaving

Principe Er is nog geen bewezen effectieve farmacologische behandeling voor cocaïneverslaving. Er zijn recent wel hoopvolle ontwikkelingen, maar de resultaten zijn veelal nog tegenstrijdig en de effecten bescheiden (Van den

Brink & Van Ree 2003). Het gebruik van cocaïne (snuiven, roken of spuiten) leidt ertoe dat cocaïne in de bloedbaan komt, de bloed-hersenbarrière passeert en aldaar leidt tot heropnameremming van vooral dopamine, maar ook van serotonine en noradrenaline. De remming van dopamine leidt tot een verhoogde extracellulaire concentratie van dopamine en wanneer dat in de nucleus accumbens gebeurt, leidt dat tot een kortdurend en heftig gevoel van euforie.

Verslaving aan heroïne kan wel farmacologisch behandeld worden met agonisten zoals methadon of met antagonistische zoals naltrexon, omdat dit middel een ander werkingsmechanisme heeft. Heroïne bindt aan de opioïdreceptoren in de hersenen, zoals de mureceptoren, en op die wijze bootst deze de werking na van de eigen endorfinen van de hersenen.

Een mogelijke strategie bij de behandeling van cocaïneverslaving is het voorkómen dat cocaïne in de hersenen komt. Dit zou kunnen worden bereikt door cocaïne aan antilichamen te laten binden, waardoor het middel de bloed-hersenbarrière niet kan passeren en de gebruiker minder gevoelig wordt voor de belonende werking van de stof. Op deze manier hebben therapeutische vaccinaties bij verslaving de potentie om gemotiveerde patiënten te ondersteunen met het stoppen van het gebruik. De strategieën zijn erop gericht te voorkomen dat de drugs in de hersenen komen en werken dus niet in de hersenen; ze hebben diens-tengevolge ook geen bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel.

Drie methoden Er zijn 3 immunotherapeutische methoden om te verhinderen dat drugs de bloed-hersenbarrière passeren die onderzocht worden op klinische toepasbaarheid (Haney & Kosten 2004). De eerste is actieve immunisatie; hierbij wordt een vaccin toegediend waardoor de persoon zelf antilichamen produceert tegen de specifieke drug. Het grootste voordeel van deze methode is dat deze antilichamen relatief lang aanwezig blijven, waardoor terugval wordt voorkomen. Een nadeel is dat het langer duurt

voordat antilichamen in voldoende concentratie aanwezig zijn en dat er een aanzienlijke variatie tussen individuen is in de hoeveelheid antilichamen die geproduceerd wordt.

Een tweede methode is passieve immunisatie. Daarbij worden er antilichamen toegediend die gegenereerd zijn door een gevaccineerd proefdier (polyklonale antilichamen) of die in vitro verkregen zijn via een antilichaamproducerende cel van een gevaccineerd proefdier (monoklonale antilichamen). Een voordeel is dat er een goede controle mogelijk is op de hoeveelheid en de kwaliteit van toegediende antilichamen. Een ander voordeel is dat men de methode niet alleen bij het voorkómen van terugval in drugsgebruik kan gebruiken, maar ook bij de behandeling van ernstige intoxicaties (overdoseringen). Nadelen zijn dat er vaak grote hoeveelheden antilichamen nodig zijn en de hoge kosten die dat met zich meebrengt.

Bij een derde methode probeert men met katalysatorantilichamen de metabolisering (afbraak) van drugs te versnellen. Deze methode zou bij cocaïne succesvol kunnen zijn omdat deze stof gemetaboliseerd wordt door eenvoudige hydrolyse. Een katalysatorantilichaam dat zich bindt aan de cocaïne zou de splitsing van de benzoylester kunnen versnellen, waardoor de drug maar een beperkt effect zou hebben omdat er minder cocaïne in de hersenen komt.

Dierexperimenten In dierexperimentele studies is aangetoond dat een adequate concentratie antilichamen de opname van cocaïne in de hersenen vermindert. Deze afname hangt samen met een aanzienlijke vermindering van locomotore activiteit, stereotiep gedrag en zelftoediening van cocaïne (Carrera e.a. 1995; 2000; Fox e.a. 1996; Kantak e.a. 2000). Vooral dat laatste is van groot belang voor het humane gebruik van een vaccin bij het voorkómen van terugval in verslavingsgedrag na een periode van abstinentie. Het uiteindelijke succes van vaccinatie is vooral afhankelijk van de kwaliteit van de geproduceerde antilichamen. Het gaat daarbij vooral om de

halfwaardetijd van de antilichamen en hun affiniteit voor cocaïne. De antilichamen moeten zich specifiek aan cocaïne en niet aan een psycho-inactieve cocaïnemetaboliet zoals benzoylecgonine binden, vooral omdat de concentratie van deze metaboliet niet zelden 10 keer zo hoog is als de piekconcentratie van cocaïne (Orson e.a. 2007). In een dergelijke situatie is het mogelijk dat een antilichaam wel aan cocaïne bindt, maar toch geen effect heeft op de verslaving.

Klinische resultaten Er zijn al verschillende studies gedaan met het TA-CD-cocaïnevacцин. Dit vaccin bestaat uit succinylnorcocaïne, covalent gebonden aan een dragerproteïne van het cholera B-toxine en opgelost in een aluminium-adjuvans (Xenova Ltd, Slough, VK). Tijdens de fase I-studie in de Verenigde Staten werd het vaccin bij 34 voormalige cocaïneverslaafden getest en bleek het veilig en goed verdragen te worden. Bovendien werd aangetoond dat TA-CD zeer specifieke antilichamen produceerde, titers piekten na 3 maanden en waren niet meer aantoonbaar na 1 jaar (Kosten e.a. 2002).

In de fase IIa-studie werden 9 cocaïneverslaafden gedurende 8 weken vier keer gevaccineerd met 100 µg TA-CD en 7 cocaïneverslaafden kregen 5 vaccinaties met 400 µg in 12 weken. Opnieuw bleek het vaccin veilig en immunogeen; bovendien was er een klinisch effect dat dosisafhankelijk was. De groep met de hogere dosis had hogere antilichaamtiters en meer cocaïnevrije urinemonsters. Bovendien werd in de groep met de hogere dosis vaker gerapporteerd dat cocaïne minder effect had. In beide groepen was er sprake van terugval, maar in de groep met de hogere dosis was 43% na 6 maanden teruggevallen, terwijl dat in de groep met de lagere dosis bij 89% het geval was (Martelle e.a. 2005).

Hierna is een fase IIb-onderzoek, een dubbelblind, placebogecontroleerd effectonderzoek, uitgevoerd bij 114 van heroïne en cocaïne afhankelijke patiënten met een onderhoudsdosis methadon. De primaire uitkomstmaat van 3 achtereenvolgende weken van abstinentie werd door geen

van de patiënten gehaald. In de gevaccineerde groep waren er twee keer zo veel patiënten die meer dan 50% vaker een cocaïnevrij urinemonster inleverden; dit is mogelijk een effect van het vaccin (Elkashef e.a. 2007). Aanvullende resultaten uit dit onderzoek zullen binnenkort gepubliceerd worden en zullen gebruikt worden voor de verdere klinische ontwikkeling van dit vaccin.

Beperkingen De toepasbaarheid van dit vaccin heeft, zodra het veilig en effectief is, ook nog beperkingen op grond van ethische aspecten: wie krijgt het, wie besluit daartoe op basis van welke criteria?

Men dient zich te realiseren dat het vaccin alleen geschikt is voor gemotiveerde patiënten aangezien een gebruiker de effecten teniet kan doen door een (veel) hogere dosis cocaïne te gebruiken; dit geldt in het bijzonder in de periode dat de concentratie van de gegenereerde antilichamen lager is geworden. Dit kan tot fatale overdoseringen leiden. Een mogelijke manier om dit te voorkomen is het toedienen van boostervaccinaties, maar ook daarbij zijn motivatie en therapietrouw noodzakelijk. Met de andere vormen van immuuntherapie bij cocaïneverslaving zijn nog geen humane studies gedaan.

In het voorbeeld bespraken wij vaccinatie tegen cocaïne, maar er worden op dit moment ook vaccins ontwikkeld tegen nicotine (Cerny 2005; Maurer & Bachmann 2007) en tegen amfetaminen.

Vaccinatie bij de ziekte van Alzheimer

Principe Het idee voor immuuntherapie bij deze ziekte berust op het toegenomen inzicht in de rol van de amyloïdplaques bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. Deze cerebrale amyloïdafzettingen zijn het gevolg van stapeling van het 40-42 aminozuren lange β -amyloïd (A β), een normaal splitsingsproduct van het β -amyloïdprecursorproteïne, een neuronaal membraaneiwit. De stapeling van A β in de vorm van amyloïd is het gevolg van een onbalans tussen A β -productie en -afbraak. Uit onderzoek naar

de erfelijke vormen van de ziekte van Alzheimer blijkt de productie van A β -varianten te zijn toegenomen, met als gevolg amyloïdafzettingen. Wanneer de genen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer worden ingebouwd in het genoom van muizen, krijgen deze transgene muizen amyloïdplaques in de hersenen.

De zienswijze dat de ziekte het gevolg is van een stoornis van het A β -metabolisme heeft ertoe geleid dat veel van het innoverend therapeutisch onderzoek bij de ziekte van Alzheimer zich richt op dit eiwit. Enkele mogelijkheden hierbij zijn reductie van de A β -productie en stimulering van de A β -verwijdering. Bij het opruimen van het A β uit de hersenen zijn verschillende mechanismen betrokken, zoals fagocytose door de microglia (hersenmacrofagen), proteolytische afbraak door enzymen en drainage naar de bloedbaan.

Dierexperimenten In 1999 bleek dat vaccinatie van transgene 'alzheimer'-muizen met het A β -eiwit leidt tot een zeer sterke afname van de cerebrale amyloïdafzettingen (Schenk e.a. 1999) en deze bevinding werd door anderen bevestigd (Brendza & Holtzman 2006; Mohajeri 2007). Ook wanneer men deze transgene muizen inspoort met antilichamen tegen A β (passieve immunisatie), leidde dit binnen enkele dagen tot een afname van amyloïdafzettingen in de hersenen (Wilcock e.a. 2003). Uit gedragsstudies bleek verder dat met immunotherapie behandelde muizen de geheugentaken beter verrichtten dan de onbehandelde muizen (Morgan e.a. 2000). Verder zijn er in het bloed van gezonde mensen van nature lage concentraties van anti-A β -antilichamen aanwezig die een beschermende rol lijken te spelen bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer (Hyman e.a. 2001). Op basis van bovenstaande bevindingen zijn de laatste jaren studies gedaan naar de effectiviteit en de veiligheid van immunotherapie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Klinische trials Er lopen op dit moment verschillende immunotherapeutische trials bij

patiënten met de ziekte van Alzheimer. Nadat in de fase I-studie bij mensen werd aangetoond dat vaccinatie met A β -42 en QS21-adjuvans (AN1792, Elan Pharmaceuticals) veilig was en goed werd verdragen, startte in 2001 een fase II-studie waarbij patiënten met een milde tot matig ernstige ziekte van Alzheimer gevaccineerd werden (Bayer e.a. 2005). Deze studie moest echter gestopt worden omdat 6% van de patiënten tekenen vertoonde van meningo-encefalitis (Orgogozo e.a. 2003).

Algemeen wordt aangenomen dat de oorzaak hiervan een cellulaire immuunreactie tegen het A β -proteïne was. Obductiegegevens, waarbij T-celinfiltraten werden gevonden, bevestigden deze hypothese (Bishop e.a. 2002; Check 2002; Nicoll e.a. 2003). Er zijn twee mogelijke verklaringen voor de bevinding dat deze fatale complicatie wel bij mensen en niet bij muizen optrad. Ten eerste is er in de humane studie polysorbaat-80 toegevoegd aan A β -42 om dit te modifieren. Ten tweede is er in de humane studie om een immuunrespons op te wekken een adjuvans gebruikt dat ook T-cellen activeert.

Hierna zijn er opnieuw experimenten uitgevoerd bij muismodellen met als doel de ernstige complicatie verder te onderzoeken en nieuwe manieren te ontwikkelen om deze in de toekomst te voorkomen (Maier e.a. 2005; Morgan 2006; Solomon 2006; Vasilevko & Cribbs 2006). Deze studies richten zich vooral op de technische aanpak om door de juiste combinatie van A β -fragmenten en adjuvantia wel een geschikte humorale respons op te wekken zonder een A β -specifieke cellulaire immuunrespons.

Een variant op de passieve immunisatie is de behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer met maandelijks injecties van immunoglobulinepreparaten die fysiologische anti-A β -antilichamen bevatten, verkregen uit het bloed van vrijwilligers.

Met deze laatste behandeling zijn inmiddels twee kleine klinische trials verricht bij respectievelijk 5 en 8 patiënten (Dodel e.a. 2004; Relkin e.a. 2008). Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd. In vergelijking met onbehandelde patiën-

ten bleef bij de behandelde patiënten de score op de Mini-Mental State Examination (MMSE) stabiel en er was bij hen een trend tot een lichte verbetering op de cognitieve items van de Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog), een maat die in trials gebruikt wordt om de cognitieve functie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer te evalueren. Over een daadwerkelijk klinisch relevant effect kon gezien het kleine aantal patiënten geen uitspraak worden gedaan.

Opvallend was dat in beide studies een significante stijging van de hoeveelheid A β in het bloed van de behandelde patiënten werd gevonden. Deze toename van het A β in het bloed duidt erop dat de gebruikte immunoglobulinepreparaten afkomstig van gezonde donoren inderdaad anti-A β -antilichamen bevatten die in staat zijn om A β uit de hersenen te verwijderen naar de bloedbaan.

Overige klinische bevindingen Als gevolg van de ernstige complicatie bij 6% van de deelnemers uit de AN1792-trial is er slechts beperkte aandacht geweest voor de resultaten bij de andere deelnemers. In deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde multicentertrial werden 372 patiënten geïncubeerd met de ziekte van Alzheimer (MMSE 15 tot 26), 72 patiënten kregen een placebo (zoutoplossing) en 300 patiënten kregen 225 μ g AN1792 met 50 μ g QS-21-adjuvans. Vaccinaties waren gepland voor maand 0, 1, 3, 6, 9 en 12. Na rapporten over meningo-encefalitis werd de vaccinatie gestopt na 1 injectie (2 patiënten), 2 injecties (274 patiënten) of 3 injecties (24 patiënten).

Van de 300 gevaccineerde patiënten kregen er 59 een antilichaamrespons (Hock e.a. 2002). Er werd echter geen verschil gevonden tussen deze groep en de placebogroep wat betreft ADAS-cog-score, de score op de Disability Assessment for Dementia, de Clinical Dementia Rating, de MMSE of de Clinical Global Impression of Change (Gilman e.a. 2005). Bij sommige tests van het neuropsychologisch onderzoek werd echter een lichte verbetering gevonden bij degenen met een antilichaamrespons ten opzichte van de placebogroep. Deze ver-

betering was groter naarmate de antilichaamtiter hoger was.

Van enkele inmiddels overleden gevaccineerde patiënten zijn neuropathologische bevindingen gepubliceerd (Holmes e.a. 2008). Opvallend was dat het aantal amyloïdplaques veel lager was dan op grond van de ernst van het ziektebeeld te verwachten viel. Echter, dit gold niet voor de neurofibrillaire tangles en de vasculaire amyloïdafzettingen (congofiele angiopathie). Deze neuropathologische bevindingen wijzen erop dat vaccinatie wel effect heeft op amyloïdplaques, maar niet op andere neuropathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer. Ook was bij patiënten bij wie het aantal amyloïdplaques aanzienlijk was afgenomen, toch verdere cognitieve achteruitgang opgetreden.

Hoewel de beschreven klinische studies nog geen overtuigende positieve resultaten hebben laten zien, hebben diverse grote farmaceutische bedrijven recent wel verschillende kostbare klinische trials gestart, naar het effect van passieve immuuntherapie en opnieuw naar vaccinatie bij de ziekte van Alzheimer (Brody & Holtzman 2008).

DISCUSSIE

Actieve of passieve immunisatie kan een therapeutische strategie zijn om pathogene eiwitten of andere schadelijke moleculen te neutraliseren of op te ruimen. Dat deze strategie binnen de psychiatrie mogelijkheden biedt, hebben we aan de hand van twee ziektebeelden geïllustreerd.

Hoewel het principe van immunisatie eenvoudig is, blijkt uit de bespreking van beide voorbeelden dat de uitvoering en de toepassing ervan nog allerlei problemen geven. Voor de ziekte van Alzheimer bestaan deze uit het optreden van onverwachte en ernstige bijwerkingen ten gevolge van kruisreacties bij vaccinatie.

Bovendien blijft de vraag of naar analogie van infectieziekten de uiteindelijke toepasbaarheid niet eerder ligt in de preventie dan in de behandeling van de ziekte (Boche & Nicoll 2008). Voor de ziekte van Alzheimer geldt dat de amyloïdvor-

ming in de hersenen al vroeg in het ziekteproces plaatsvindt, enkele jaren voordat de klinische symptomen zich manifesteren. Zelfs als immuuntherapie technisch gesproken wel mogelijk en haalbaar is, kunnen er nog lastige vragen zijn over de toepassing in de praktijk, zoals blijkt bij cocaïneverslaving.

Ook bij andere psychiatrische stoornissen worden de mogelijkheden van immuuntherapie onderzocht. Zo wordt in Leiden een studie verricht naar het behandel-effect van monoklonale antilichamen tegen de ontstekingsfactor tumornecrosisfactor- α (etanercept) op bepaalde depressies bij ouderen. Etanercept wordt al succesvol gebruikt voor de behandeling van onder meer bepaalde reumatische aandoeningen en psoriasis. Daarbij kwam naar voren dat etanercept een gunstig effect had op comorbide depressieve symptomen (Maas e.a. 2008).

Met deze bijdrage willen wij aangeven dat het adagium van Rümke, ‘niets medisch is de psychiater vreemd’, ook impliceert dat er meer aandacht moet komen voor de succesvolste preventieve strategie die we in de geneeskunde kennen: vaccinatie.

LITERATUUR

- Baird, G., Pickles, A., Simonoff, E., e.a. (2008). Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 93, 832-837.
- Bayer, A.J., Bullock, R., Jones, R.W., e.a. (2005). Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic A β 42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology*, 64, 94-101.
- Benner, R., van Blokland, S.C.A., van Dongen, J.J.M., e.a. (2003). *Medische immunologie*. (2de druk). Maarssen: Reed Business.
- Bishop, G.M., Robinson, S.R., Smith, M.A., e.a. (2002). Call for Elan to publish Alzheimer's trial details. *Nature*, 416, 677.
- Boche, D., & Nicoll, J.A.R. (2008). The role of the immune system in clearance of A β from the brain. *Brain Pathology*, 18, 267-278.
- Brendza, R.P., & Holtzman, D.M. (2006). Amyloid- β immunotherapies in mice and men. *Alzheimer Disease and associated disorders*, 20, 118-123.
- Brink, W. van den, & van Ree, J.M. (2003). Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 476-487.
- Brody, D.L., & Holtzman, D.M. (2008). Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 175-193.
- Carrera, M.R.A., Ashley, J.A., Parsons, L.H., e.a. (1995). Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*, 378, 727-730.
- Carrera, M.R.A., Ashley, J.A., Zhou, B., e.a. (2000). Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 6202-6206.
- Cerny, T. (2005). Anti-nicotine vaccination: where are we? *Recent Results in Cancer Research*, 166, 167-175.
- Check, E. (2002). Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drugs. *Nature*, 415, 462.
- Dodel, R.C., Du, Y., Depboylu, C., e.a. (2004). Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 1472-1474.
- Dols, A. (2004). *Immunotherapy strategies in breast cancer and melanoma*. (Proefschrift). Amsterdam: Thela Thesis.
- Elkashaf, A., Biswas, J., Acri, J.B., e.a. (2007). Biotechnology and the treatment of addictive disorders: new opportunities. *Biodrugs*, 21, 259-267.
- Fluitman, S.B.A.H.A., Westenberg, H.G.M., & Denys, D.A.J.P. (2004). PANDAS. Een verband tussen infectie en psychopathologie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 755-761.
- Fox, B.S., Kantak, K.M., Edwards, M.A., e.a. (1996). Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine*, 2, 1129-1132.
- Gilman, S., Koller, M., Black, R.S., e.a. (2005). Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 64, 1553-1562.
- Haney, M., & Kosten, T.R. (2004). Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Review of Vaccines*, 3, 11-18.
- Hock, C., Konietzko, U., Papassotiropoulos, A., e.a. (2002). Generation of antibodies specific for β -amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nature Medicine*, 8, 1270-1275.
- Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., e.a. (2008). Long-term effects of A β 42 immunization in Alzheimer's disease: follow-up of a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372, 216-223.
- Horton, R. (2004). A statement by the editors of The Lancet. *Lancet*, 363, 820-821.

- Hyman, B.T., Smith, C., Buldyrev, I., e.a. (2001). Autoantibodies to amyloid-beta and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49, 808-810.
- Janeway, C.A., & Travers, P. (1997). *Immunobiology; the immune system in health and disease*. (3de druk). New York: Garland.
- Kantak, K.M., Collins, S.L., Lipman, E.G. (2000). Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology*, 148, 251-262.
- Kosten, T.R., Rosen, M., Bond, J., e.a. (2002). Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, 20, 1196-1204.
- Maas, D.W., Westendorp, R.G.J., & van der Mast, R.C. (2008). Immun-activatie en depressie bij ouderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152, 1413-1417.
- Maier, M., Seabrook, T.J., & Lemere, C.A. (2005). Developing novel immunogens for an effective, safe Alzheimer's disease vaccine. *Neurodegenerative Disease*, 2, 267-272.
- Martell, B.A., Mitchell, E., Poling, J., e.a. (2005). Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biological Psychiatry*, 58, 158-164.
- Mohajeri, M.H. (2007). The underestimated potential of the immune system in prevention of Alzheimer's disease pathology. *BioEssays*, 29, 927-932.
- Morgan, D., Diamond, D.M., Gottschall, P.E., e.a. (2000). A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 408, 982-985.
- Morgan, D. (2006). Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 9, 425-432.
- Murch, S.H., Anthony, A., Casson, D.H., e.a. (2004). Retraction of an interpretation. *Lancet*, 363, 750.
- Maurer, P., & Bachmann, M.F. (2007). Vaccination against nicotine: an emerging therapy for tobacco dependence. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16, 1775-1783.
- Nicoll, J.A.R., Wilkinson, D., Holmes, C., e.a. (2003). Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-peptide: a case-report. *Nature Medicine*, 9, 448-452.
- Orgogozo, J.-M., Gilman, S., Dartigues, J.-F., e.a. (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology*, 61, 46-54.
- Orson, F.M., Kinsey, B.M., Singh, R.A.K., e.a. (2007). The future of vaccines in the management of addictive disorders. *Current Psychiatry Reports*, 9, 381-387.
- Relkin, N.R., Szabo, P., Adamiak, B., e.a. (2008). 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, (ter perse). doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.021.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., e.a. (1999). Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400, 173-177.
- Solomon, B. (2006). Alzheimer's disease immunotherapy: from in vitro amyloid immunomodulation to in vivo vaccination. *Journal of Alzheimer's disease*, 9, 433-438.
- Vasilevko, V., & Cribbs, D.H. (2006). Novel approaches for immunotherapeutic interventions in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 49, 113-126.
- Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., e.a. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351, 637-641.
- Wilcock, D.M., Dicarlo, G., Henderson, D., e.a. (2003). Intracranially administered anti-A β antibodies reduce β -amyloid deposition by mechanisms both independent of and associated with microglial activation. *Journal of Neuroscience*, 23, 3745-3751.

AUTEURS

A. DOLS was arts in opleiding tot psychiater bij GGZ BuitenAmstel in Amsterdam en is nu werkzaam als psychiater op de poli Ouderen van GGZ inGeest, locatie Valeriusplein, Amsterdam.

W. VAN DEN BRINK is arts-epidemioloog en werkzaam als hoogleraar Verslavingszorg aan het Academisch Medisch Centrum Amsterdam en directeur van het Amsterdam Institute for Addiction Research.

P. EIKELENBOOM is psychiater verbonden aan GGZ BuitenAmstel en hoogleraar Ouderenpsychiatrie, VU Medisch Centrum en hoogleraar Neuropsychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. A. Dols, GGZ inGeest, Valeriusplein 14, 1075 BH, Amsterdam.

E-mail: a.dols@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-1-2009.

SUMMARY

Vaccinations in psychiatry – A. Dols, W. van den Brink, P. Eikelenboom –

BACKGROUND Vaccination is a well-known strategy for preventing and treating infections. The purpose of vaccinations is to render antigens harmless by the production of antibodies. In psychiatry there are also situations where antigens that have been introduced from outside or that have developed during an illness constitute a threat to the patient's health.

AIM To explore the possible applications of vaccination in psychiatry.

METHOD In this article we discuss the applications of vaccination in psychiatry on the basis of two examples.

RESULTS In addiction research, trials are being conducted with antibodies against substances such as cocaine and nicotine in order to prevent such addictive substances from crossing the blood-brain barrier and thereby initiating their rewarding effect. The first clinical results are very promising, but vaccines have not yet been applied clinically. With regard to Alzheimer's disease it has been shown by means of animal models that specific antibodies can prevent A β aggregation and dissolve existing aggregates. On the basis of these findings various large-scale clinical trials have begun in order to study immunotherapy for Alzheimer's disease. The first clinical results showed little neurocognitive effects. A wellknown study had to be terminated because of side-effects of the therapy, in the form of neuro-encephalitis.

CONCLUSION Our tentative conclusion is that the clinical application of immunotherapy in psychiatry still has its limitations, but is indeed promising.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)10, 751-759]

KEY WORDS Alzheimer's disease, cocaine, immunotherapy, prevention, vaccination