

Ontwikkelingen in de farmacotherapie: geïndividualiseerde farmacotherapie?

G. DOM, W. VAN DEN BRINK

ACHTERGROND De effectgrootte van farmacologische interventies bij de behandeling van verslaafden is beperkt en een aanzienlijk deel van de patiënten heeft geen baat bij deze behandelingen.

DOEL Formuleren van strategieën om de effectiviteit van de farmacotherapie in de toekomst te vergroten.

METHODE Een overzichtsartikel waarbij aan de hand van een model van stagering en profilering farmacotherapeutische interventies worden ingedeeld.

RESULTATEN Farmacologische interventies kunnen afgestemd worden op het stadium van de verslaving. In vroege stadia kan farmacotherapie gericht worden op vermindering van impulsiviteit en gecontroleerd gebruik. In latere stadia is de doelstelling vermindering van negatieve gevolgen, craving en compulsief gedrag en volledige abstinentie. Daarnaast dient bij de keuze van farmacotherapie rekening gehouden te worden met specifieke kenmerken van de patiënt. Fenotypische (klinische) kenmerken bieden vooralsnog weinig houvast. Endofenotypische of genetische kenmerken lijken veelbelovend. De meeste bevindingen moeten echter nog gerepliceerd worden.

CONCLUSIE Echte gepersonaliseerde geneeskunde voor verslaving is nog niet bereikt, maar er zijn wel enkele veelbelovende ontwikkelingen. Vooral farmacogenetica lijkt op korte termijn goede mogelijkheden te bieden. Een model van stagering en profilering is een goede basis om ontwikkelingen in de farmacologie aan te sturen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 899-906]

TREFWOORDEN farmacogenetica, farmacotherapie, gepersonaliseerde geneeskunde, profilering, stagering, verslaving

Ondanks de groeiende neurobiologische kennis over verslavingsprocessen blijven de resultaten van farmacotherapie voor verslaafde patiënten bescheiden (Van den Brink 2012). Voor verschillende verslavingen zijn er nog geen bewezen effectieve behandelingen, zoals cannabis en cocaïne. Voor andere waarvoor dat wel het geval is, zoals alcohol, nicotine en opiaten, zijn de effecten beperkt van omvang (Cohens d 0,3-0,5). Hiermee sluit de het verslavingsveld overigens naadloos

aan bij andere domeinen van de psychiatrie, bijvoorbeeld depressie.

De toekomst vraagt dus om uitbreiding van het behandelbereik en verbetering van de effectiviteit van de behandelingen. Veel wordt hierbij verwacht van een rationeler, geïndividualiseerd aangestuurd farmacotherapie. Het ziektestadium (stagering) en de specifieke pathogenetische ziektekenmerken van de patiënt (profilering) kunnen belangrijke richtingwijzers worden bij de

keuze van de effectiefste farmacotherapie (Van den Brink & Schippers 2012).

STAGERING EN FARMACOTHERAPIE

Verslaving is een aandoening die evolueert van een vroeg impulsief-hedonisch stadium (gebruik als positieve bekrachtiger) naar een eindstadium van dwangmatig-compulsief gebruik (gebruik als negatieve bekrachtiger). Ieder stadium kent hierbij ontregelingen van specifieke neurobiologische circuits (Van den Brink & Schippers 2012). Zo heeft farmacotherapie gericht op het verbeteren van de impulsregulatie (modafinil en N-acetylcysteïne) of op het verminderen van de belonende effecten van gebruik (nalmefeen, naltrexon, disulfiram en vaccins) waarschijnlijk het beste effect in vroegere stadia. Daarentegen lijkt farmacotherapie gericht op het verminderen van craving (acamprosaat en topiramaat), het verbeteren van de hedonische tonus (baclofen) of het verminderen van de negatieve effecten (acamprosaat, N-acetylcysteïne en baclofen) geschikter in de latere stadia.

Ook behandeldoelen kunnen verschillen met het ziektestadium. Bij patiënten in vroege stadia kan men naast abstinentie ook gecontroleerd gebruik overwegen. Recent onderzoek toont bijvoorbeeld aan dat nalmefeen bij ambulante patiënten met alcoholafhankelijkheid kan helpen bij het minderen van alcoholgebruik (Van Amsterdam & Van den Brink 2013). Bij patiënten in gecompliceerde eindstadia van verslaving is de doelstelling eerder volledige abstinentie of substitutie met een agonistisch product (buprenorfine of methadon bij opiaatafhankelijkheid).

PROFILERING EN FARMACOTHERAPIE

De huidige indicatiestelling voor farmacotherapie houdt nauwelijks rekening met verschillen in individuele patiëntkenmerken (profilering). Het gaat daarbij om drie soorten kenmerken:

- direct observeerbare of te bevragen klinische kenmerken (fenotypische kenmerken);

- niet direct observeerbare of uit te vragen kenmerken die te maken hebben met onderliggende neurobiologische functiestoornissen en vaak geassocieerd zijn met een bepaalde genetische kwetsbaarheid (endofenotypische kenmerken);
- erfelijke eigenschappen (genotypische kenmerken).

Farmacotherapie op geleide van de fenotypische kenmerken

Het aantal klinische variabelen dat de respons op een bepaald geneesmiddel voorspelt, is beperkt en de onderzoeksresultaten zijn niet eenduidig (Verheul e.a. 2005). Alcoholisten bij wie de afhankelijkheid al voor de leeftijd van 25 jaar is ontstaan, lijken gunstig te reageren op een behandeling met ondansetron (5-HT₃-receptorantagonist) (Kranzler e.a. 2003), terwijl alcoholisten en pathologische gokkers met een familiale (alcohol-) belasting en/of met antisociale trekken een betere respons op naltrexon hebben (Van den Brink & Schippers 2012).

Farmacotherapie op geleide van endofenotypische kenmerken

Verscheidende neurobiologische systemen en processen spelen een rol bij de pathogenese van verslaving: hedonisch-motivationale processen, zelfregulatieprocessen, geheugenfuncties en stressregulatie. Farmacotherapie kan ingezet worden op geleide van het systeem dat, bij een individuele patiënt, het meest is aangedaan en men als behandelaar zou willen beïnvloeden.

Regulatie van motivationale (hedonische) processen Dit is het belangrijkste domein van de traditionele farmacotherapie voor verslaving. Schematisch kunnen we daarbij drie soorten interventies onderscheiden: het gebruik van agonisten, van antagonist en van geneesmiddelen ter vermindering van cue-reactiviteit en craving.

Het gebruik van agonisten

Gebruik van agonisten of partiële agonisten is erg succesvol gebleken bij de behandeling van diverse verslavingen. De overtuigendste resultaten zijn hier gevonden bij de behandeling van opiaatafhankelijkheid (methadon, buprenorfine en heroïne op medisch voorschrift; Blanken e.a. 2010), nicotineafhankelijkheid (varenicline en nicotinevervangers; Van den Brink, 2012)) en in mindere mate ook bij cocaïneafhankelijkheid (bupropion, dexamfetamine en modafinil; Nuijten e.a. 2011). Bij cocaïneverslaafden lijkt disulfiram, door inductie van adrenerge stimulatie, te werken als indirecte agonist (De Mulder & Dom 2012).

Naast product(receptor)specifiek agonisme, kan ook een algemene stimulering van het beloningssysteem worden overwogen. Dit kan, theoretisch, effect hebben bij een brede waaier van verslavingsgedrag. Een mogelijke kandidaat is varenicline, een partiële agonist van nicotineacetylcholinereceptor (nAChR) subtype $\alpha_4\beta_2$ en een volledige agonist van α_7 -nAChR. Dit middel oefent een stimulerende werking uit op de striatale dopaminetonus en zou op die manier een rol kunnen spelen bij de behandeling van (secundaire) anhedonie bij diverse vormen van verslavingsgedrag (Crunelle e.a. 2009). Een hypothese die in dierenexperimenteel, maar nog niet in humaan onderzoek is bevestigd.

Het gebruik van antagonist

Het gebruik van antagonist, die stimulering van het hedonisch systeem bij het gebruik van middelen moeten voorkomen, heeft tot op heden nog maar tot beperkt succes geleid. Voorbeelden zijn naltrexon (opiatantagonist) bij de behandeling van opiaatverslaving en het gebruik van disulfiram met zijn aversieopwekkende (anhedonische) effecten bij de behandeling van alcoholisme. De laatste jaren wordt ook uitgekeken naar de ontwikkeling van vaccins, waarbij het drug-antistofcomplex de bloed-hersenbarrière niet meer kan passeren, zodat druggebruik geen effect heeft (Dols e.a. 2009). Voor nicotine zijn er

verschillende humane studies die een gunstig effect aantonen van vaccins (Hartmann-Boyce e.a. 2012; Hoogsteder e.a. 2012). Ook voor cocaïne en amfetamine zijn er indicaties van effectiviteit gevonden (Miller e.a. 2013; Wee e.a. 2012). De voornaamste problemen blijven de moeilijkheden om voor voldoende lange tijd voldoende hoge anti-stofconcentraties in het bloed te behouden.

Vermindering van cue-activiteit en craving

Een belangrijk deelaspect van het motivationele systeem is de overgevoeligheid voor gebruikgerelateerde stimuli, 'cue-activiteit'. Dit kenmerk verschilt sterk tussen patiënten en degenen met een hoge cue-activiteit in het hersenbeloningssysteem (onderzocht met fMRI) lijken meer baat te hebben bij een behandeling met naltrexon dan patiënten met een lage cue-activiteit (Mann & Hermann 2010).

Farmacotherapie gericht op verbetering van impulsregulatie Ontregeling van zelfregulatieprocessen speelt een belangrijke rol in de pathogenese van verslaving en de kans op terugval. Farmacologische stimulatie van deze cognitieve processen met bijvoorbeeld modafinil kan bij patiënten met een hoge impulsiviteit de prognose van gok- en alcoholverslaving aanzienlijk verbeteren (Joos e.a. 2013; Zack & Poulis 2009). Het is daarbij opvallend dat modafinil bij verslaafden met een lage impulsiviteit de prognose kan verslechteren. Voorzichtigheid is hier dus geboden.

Recent werd aangetoond dat N-acetylcysteïne bij cocaïneverslaafden leidt tot normalisering van de verhoogde corticale glutamaatconcentratie en daarmee samenhangend tot een verlaging van de impulsiviteit (Schmaal e.a. 2012) en tot een gunstig klinisch effect bij de behandeling van zware rokers en cannabisverslaafden (Gray e.a. 2012; Schmaal e.a. 2011).

Farmacotherapie gericht op modulatie van geheugenprocessen Verslaving is ook een stoornis in leerprocessen. In een belangwekkende studie toonden Saladin e.a. (2013) een afname van de

consolidatie van herinneringen aan *craving* en cue-reactiviteit aan bij cocaïnepatiënten in een *cue-exposure*paradigma bij het gebruik van propranolol versus placebo. Hoewel veelbelovend, blijft voorzichtigheid geboden bij farmacologische manipulatie van geheugenprocessen in het kader van extinctietherapieën. Verschillende studies onderzochten het effect van d-cycloserine (DCS), een glutamaterg product dat verondersteld wordt geheugenextinctieprocessen te verbeteren. Deze studies lieten zien dat, anders dan verwacht, cue-geïnduceerde geheugenconsolidatie, *craving* en de daaraan verbonden hersencircuitactiviteit niet afnamen, maar juist toenamen bij het gebruik van DCS ten opzichte placebo (Prisciandaro e.a. 2013).

Farmacotherapie gericht op verbetering stressregulatie Stress is een belangrijke uitlokker van terugval, als direct causale factor en via beïnvloeding van zelfregulatieprocessen (Ansell e.a. 2012). Fox e.a. (2012a) toonden aan dat guanfacine (α_2 -receptoragonist) de stress- en cue-gerelateerde *craving* naar nicotine en cocaïne verminderde en dat dit samenging met een afname van angst- en arousalsymptomen. Opvallend in deze studie was ook de activatie van mediale en laterale prefrontale activiteit bij guanfacine na stress en drug-cues. Dit wijst erop dat stress mogelijk de prefrontale activiteit vermindert, met als resultaat een verminderde controle over cue-geïnduceerde *craving*. Of dit effectief het risico op terugval ook daadwerkelijk vermindert, valt nog te bezien. Ook prazosine (α_1 -receptorantagonist) toont effect op zowel *craving* en angst/arousal als op regulatie van de HPA-asveranderingen in respons op stress (Fox e.a. 2012b.)

Farmacotherapie op geleide van genetische kenmerken

In dit gedeelte bespreken wij de farmacogenetica bij de behandeling van alcohol-, cocaïne- en heroïneverslaving (zie ook Sturges e.a. 2011). Voor tabaksverslaving verwijzen we naar het artikel van Quaak e.a. (2013) in dit themanummer.

Alcohol Alcoholisten met een bepaald polymorfisme van het μ -opioidreceptorgen (OPRM1) hebben een veel betere klinische respons bij een behandeling met naltrexon dan alcoholisten met een andere variant van het OPRM1. Dit is de tot op heden meest gerepliceerde farmacogenetische bevinding (Chamorro e.a. 2012). Ook van andere polymorfismen (dopaminerge, die voor gamma-aminoboterzuur (GABA) en glutamaterge) heeft men onderzocht welk effect deze hebben op de klinische respons op naltrexon en acamprosaat, maar de bevindingen zijn aanzienlijk minder consistent.

Ooteman e.a. (2009) toonden bijvoorbeeld differentiële effecten van behandeling met acamprosaat en naltrexon op cue-reactiviteit (*craving* en fysiologische respons). Zij vonden significante effecten voor polymorfismen van een dopaminereceptorgen (DRD2), GABA-receptorgen (GABRA6 en GABRB2) en het bekende opiaatreceptorgen (OPRM1). Onduidelijk blijft echter of deze effecten op laboratoriummaten ook vertaald kunnen worden naar verschillen in klinische behandelresultaten.

In een recente studie werden aanwijzingen gevonden dat genetische variaties in het GATA4-gen zowel het risico op terugval vermindert als de respons op acamprosaat vergroot (Kiefer e.a. 2011). Ten slotte lijkt ondansetron effectiever bij alcoholisten met de LL-variant versus de LS/SS-variant van het serotoninetransporter gen 5-HTTLPR (Johnson e.a. 2011).

Cocaïne en heroïne Recent toonden Kosten e.a. (2013) dat disulfiram beter werkt voor cocaïneverslaafden die drager zijn van een specifiek polymorfisme van het gen dat codeert voor dopamine β -hydroxylase (DBH).

Methadon wordt frequent gebruikt als onderhoudsbehandeling bij verslaafden aan heroïne. Momenteel zijn er geen aanwijzingen dat patiënten met bepaalde polymorfismen beter reageren op methadon. Wel is bevestigd dat dragers van een bepaald CYP2B6*-allel (rs3745274) een verhoogd risico hebben op QT-verlenging, een

bekende en potentieel gevaarlijke bijwerking van methadon (Eap e.a. 2007).

BESPREKING

In dit artikel hanteren we de hypothese dat ziektestadia (stagering) en bepaalde patiëntkenmerken (profilering) bruikbare handvatten zijn voor een rationelere, meer gepersonaliseerde farmacotherapie. De in dit artikel opgenomen studies onderstrepen de mogelijkheden van dit kader, maar maken meteen ook de lacunes duidelijk.

Stagering

Een matching met stadia in het verslavingsproces bij de keuze van zowel de farmacotherapie als de doelstelling van de behandeling biedt mogelijkheden. Een concrete ontwikkeling hier is het inzetten van nalmeleen bij de behandeling van ambulante patiënten met alcoholafhankelijkheid. Een lacune blijft het gebrek aan criteria die ziektestadia effectief kunnen onderscheiden.

Profilering

Matching van specifieke farmacologische interventies met bepaalde patiëntkenmerken biedt, theoretisch, ook goede mogelijkheden, maar ook hier zijn de ontwikkelingen nog in het beginstadium. Klinische patiëntkenmerken hebben een beperkte waarde als leidraad bij farmacotherapie. Een indicatiestelling gericht op het beïnvloeden van bepaalde (patiëntspecifieke) neurobiologische disfuncties wordt meer gedragen door de onderzoeksbevindingen in dit artikel.

Een belangrijke uitdaging hier is de vertaling naar het klinische werkveld. Een aspect hiervan vormen de, momenteel beperkte, mogelijkheden om die dimensies op een valide en praktisch bruikbare wijze te meten. De bestaande methoden (functionele beeldvorming en neurocognitieve testen) zijn vaak instabiel, duur en tijdsintensief. Het zal dus nog wel enige tijd duren vooraleer in de praktijk bruikbare maten beschikbaar zijn.

Voor de nabije toekomst lijkt vooral de farmacogenetica veelbelovend. Genetische typering wordt steeds goedkoper, is stabiel, kost weinig tijd en is praktisch uitvoerbaar binnen een routinebehandelkader (speekselmonster). Specifiek voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid zijn onderzoeksbevindingen nu al voldoende consistent om een routinescreening op OPRM1 bij de indicatie voor naltrexon te rechtvaardigen.

Beperking

Dit overzicht kent een belangrijke beperking waarmee bij de interpretatie van de bevindingen rekening dient te worden gehouden. Wij hebben ervoor gekozen om een theoretisch kader te schetsen waarop een toekomstige farmacotherapie geënt kan worden. Stagering en profilering binnen psychiatrische ziekteprocessen zijn in volle ontwikkeling en hun waarde als richtinggevende principes voor een gepersonaliseerde behandeling moet verder onderbouwd worden. Het artikel biedt geen systematisch literatuuroverzicht. Eerder plaatsten we een selectie van recent farmacologisch onderzoek, met een focus op Nederlands-Vlaamse studies, binnen dit theoretisch model.

CONCLUSIE

Wij concluderen dat er binnen verslavingszorg steeds meer onderzoek is naar meer gepersonaliseerde vormen van farmacotherapie. Dit zijn belangrijke ontwikkelingen die op termijn moeten leiden naar een verbeterde effectiviteit van de medicamenteuze en andersoortige behandelingen.

LITERATUUR

- Amsterdam van JV, van den Brink W. Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. *J Psychopharmacol* 2013 Jul 2. (Epub ahead of print).
- Ansell EB, Gu P, Tuit K, Sinha R. Effects of cumulative stress and impulsivity on smoking status. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 200-8.
- Blanken P, van den Brink W, Hendriks VM, Huijsman IA, Klous MG, Rook EJ, e.a. Heroin-assisted treatment in the Netherlands: history, findings, and international context. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; Suppl 2: S105-58.
- Brink W van den, Schippers GM. Stagering en profilering bij verslaving. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 11: 941-8.
- Brink W van den. Evidence-based pharmacological treatment of substance use disorders and pathological gambling. *Curr Drug Abuse Rev* 2012; 5: 3-31.
- Chamorro AJ, Marcos M, Mirón-Canelo JA, Pastor I, González-Sarmiento R, Laso FJ. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol* 2012; 17: 505-12.
- Crunelle CL, Miller ML, Booij J, van den Brink W. The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 69-79.
- Dols A, van den Brink W, Eikelenboom P. Vaccinaties in de psychiatrie. *Tijdschr Psychiatr* 2009; 51: 751-9.
- Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlöpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, e.a. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 19-28.
- Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, e.a. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 805-12.
- Fox HC, Seo D, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Morgan PT, e.a. Guanfacine effects on stress, drug craving and prefrontal activation in cocaine dependent individuals: preliminary findings. *J Psychopharmacol* 2012a; 26: 958-72.
- Fox HC, Anderson GM, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Siedlarz KM, e.a. Prazosin effects on stress- and cue-induced craving and stress response in alcohol-dependent individuals: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 2012b; 36: 351-60.
- Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007072.
- Hoogsteder PH, Kotz D, van Spiegel PI, Viechtbauer W, Brauer R, Kessler PD, e.a. The efficacy and safety of a nicotine conjugate vaccine (NicVAX®) or placebo co-administered with varenicline (Champix®) for smoking cessation: study protocol of a phase IIb, double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMC Public Health* 2012; 12: 1052.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, Roache JD, Javors MA, Wang XQ, e.a. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 265-75.
- Kiefer F, Witt SH, Frank J, Richter A, Treutlein J, Lemenager T, e.a. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 368-74.
- Kosten TR, Wu G, Huang W, Harding MJ, Hamon SC, Lappalainen J, e.a. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and dopamine β -hydroxylase. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 219-24.
- Kranzler HR, Pierucci-Lagha A, Feinn R, Hernandez-Avilla C. Effects of ondansetron in early- versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1150-5.
- Miller ML, Moreno AY, Aarde SM, Creehan KM, Vandewater SA, Villancourt BD, e.a. A methamphetamine vaccine attenuates methamphetamine-induced disruptions in thermoregulation and activity in rats. *Biol Psychiatry* 2012; 73: 721-8.
- Nuijten M, Blanken P, van den Brink W, Hendriks V. Cocaine Addiction Treatments to improve Control and reduce Harm (CATCH): new pharmacological treatment options for crack-cocaine dependence in the Netherlands. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 135.
- Ooteman W, Naassila M, Koeter MW, Verheul R, Schippers GM, Houchi H, e.a. Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. *Addict Biol* 2009; 14: 328-37.
- Prisciandaro JJ, Myrick H, Henderson S, McRae-Clark AL, Santa Ana EJ, Saladin ME, e.a. Impact of DCS-facilitated cue exposure therapy on brain activation to cocaine cues in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013; 132: 195-201.

- Saladin ME, Gray KM, McRae-Clark AL, Larowe SD, Yeatts SD, Baker NL, e.a. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 721-37.
- Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan AE. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2143-52.
- Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW, van den Brink W. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Addict Res* 2011; 17: 211-6.
- Sturgess JE, George TP, Kennedy JL, Heinz A, Müller DJ. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments. *Addict Biol* 2011; 16: 357-76.
- Verheul R, Leher P, Geerlings PJ, Koeter MW, van den Brink W. Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178: 167-73.
- Wee S, Hicks MJ, De BP, Rosenberg JB, Moreno AY, Kaminsky SM, e.a. Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1083-91.

AUTEURS

GEERT DOM, hoofdgeneesheer Psychiatrisch Centrum Broeders Alexianen, Boechout, en gastprofessor Verslavingspsychiatrie, Universiteit Antwerpen (UA-CAPRI).

WIM VAN DEN BRINK, arts, epidemioloog en hoogleraar Psychiatrie en Verslaving, afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA), en directeur Amsterdams Instituut voor Verslavingsonderzoek (AIAR).

Correspondentieadres: prof. dr. Geert Dom, PC Broeders Alexianen, Provinciesteenweg 408, 2530 Boechout, België.

E-mail: geert.dom@fracarita.org

Strijdige belangen: Geert Dom ontving honoraria van Lundbeck, Merck, Pfizer, AstraZeneca, Janssen, GlaxoSmithKline en Eli Lilly; tevens is hij lid van de advisory board van Lundbeck, België.

Wim van den Brink ontving honoraria van Lundbeck, Merck Seroneo, Schering-Plough, Reckitt Benkiser, Pfizer, Eli Lilly Ethypharm, D&A Pharma en Bioproject; verwierf subsidies voor eigen onderzoek van Alkermes, Neurosearch en Eli Lilly; was consulent voor Merck/Serono, Schering-Plough en Lindbeck; en trad op als getuige-deskundige voor Schering-Plough.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-7-2013.

SUMMARY

Developments in pharmacotherapy: personalised pharmacotherapy? – G. Dom, W. van den Brink –

BACKGROUND Effect-sizes of pharmacological treatments for addictive disorders are limited and a substantial number of patients do not derive any benefit from these treatments.

AIM To develop strategies that will enhance the effectivity of pharmacotherapy in the future.

METHOD We reviewed the literature using a model of staging and profiling which matches pharmacological interventions to specific stages of addiction.

RESULTS Pharmacological interventions can be tailored to the specific stage of the disease. In the early stages of a disease, pharmacotherapy can be directed towards reducing impulsivity, craving and compulsive behaviour and controlling substance abuse. In later stages the aim is to reduce negative effects, craving and compulsive behaviour and bring the patient to the stage of total abstinence. Furthermore, if therapists opt for pharmacotherapy they must take specific characteristics of the patient into consideration. Currently, phenotypical (clinical) characteristics do not provide a firm enough basis for pharmacological interventions. Endophenotypical or genetic characteristics seem to be very promising. However, most findings still need to be replicated and validated.

CONCLUSION The era of truly personalised medication for addiction has not yet arrived, but there are some very promising developments. In the short term, the prospects for pharmacogenetics seem to be the most favourable. A model of staging and profiling can provide a valuable framework for new developments in pharmacotherapy.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 899-906]

KEY WORDS addiction, personalised medicine, pharmacogenetics, pharmacotherapy, profiling, staging