

25 jaar antipsychotica: back to the future?

D. DENYS, L. DE HAAN

SAMENVATTING Terwijl de introductie van de antipsychotica 50 jaar terug een revolutie veroorzaakte in de psychiatrie, is de bijdrage van de atypische antipsychotica van de afgelopen 25 jaar bescheiden. Het onderzoek naar nieuwe antipsychotica is de laatste decennia gewijd aan de ontwikkeling van medicijnen met dezelfde effectiviteit als de typische antipsychotica, maar met minder extrapiramidale bijwerkingen en een beter effect op de negatieve en de cognitieve symptomen. Hoewel de atypische antipsychotica voor sommige patiënten ongetwijfeld een meerwaarde betekenen, hebben ze de hooggespannen verwachtingen niet volledig kunnen waarmaken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)JUBILEUMNUMMER 1959-2008, 105-109]

TREFWOORDEN antipsychotica, atypische antipsychotica, farmacotherapie, review, psychose, schizofrenie

De afgelopen 25 jaar zijn volgens PubMed 54.242 artikelen gepubliceerd die verband houden met de zoekterm 'antipsychotics'. Dat zijn 2170 artikelen per jaar of ongeveer 6 artikelen per dag, als men weekend en vakantiedagen meerekent (wetenschappers werken ook op hun vrije dagen). Men kan een gestage groei ontwaren: van 2502 publicaties in het jaar 1983 tot 3710 in het jaar 2007. Wat hebben deze publicaties afgelopen 25 jaar bijgedragen aan de behandeling van patiënten met psychose en wat hebben ze bijgedragen aan het inzicht in het werkingsmechanisme van antipsychotica?

HET EFFECT VAN ANTIPSYCHOTICA

De introductie van chloorpromazine in 1952 veranderde de psychiatrie dramatisch. Met de ontwikkeling van antipsychotica was het voor de eerste maal mogelijk om de 'positieve symptomen' van schizofrenie, de hallucinaties en wanen, te behandelen. Patiënten met psychose werden massaal uit instellingen ontslagen. Maar al snel volgde het besef van de tekortkomingen van de antipsy-

chotica. De eerste generatie antipsychotica bleek minder effectief voor de 'negatieve symptomen', zoals apathie en anhedonie, en de cognitieve problemen van patiënten met schizofrenie. Bovendien veroorzaakten ze extrapiramidale bijwerkingen zoals acathisie, dystonie en tardieve dyskinesieën.

Ontwikkeling van atypische antipsychotica

In 1975 werd clozapine op de markt gebracht, maar het werd al snel weer vrijwillig van de markt gehaald toen uit studies in Finland bleek dat 16 patiënten uit een groep van 2260 (0,7%) agranulocytose kregen, van wie later 8 patiënten overleden aan secundaire infecties. Omdat clozapine superieur was aan de typische antipsychotica voor de behandeling van patiënten met therapieresistente schizofrenie, werd clozapine in 1990 opnieuw geïntroduceerd. Dit leidde het tijdperk in van de tweede generatie of atypische antipsychotica, die minder extrapiramidale bijwerkingen en minder hoge serumspiegels prolactine veroorzaken. Clozapine leverde de blauwdruk voor deze nieuwe

generatie antipsychotica, en de afgelopen 25 jaar werden hoofdzakelijk gewijd aan de ontwikkeling van clozapineachtige antipsychotica met dezelfde effectiviteit, maar met minder bijwerkingen. Men hoopte dat de atypische antipsychotica naast de positieve ook de negatieve en cognitieve symptomen gunstig zouden beïnvloeden. Achtereenvolgens werden risperidon, olanzapine, quetiapine en ziprasidon op de markt gebracht. Helaas konden ze de verwachtingen niet helemaal waarmaken. Ze leidden weliswaar minder tot extrapiramidale bijwerkingen, maar men kon nog niet aantonen dat atypische antipsychotica de negatieve symptomen en de cognitieve functies ondubbelzinnig verbeteren (Keefe e.a. 2007). Bovendien leidden de nieuwe antipsychotica tot nieuwe bijwerkingen zoals gewichtstoename en het metabool syndroom.

Effectiviteit van atypische antipsychotica

In een grootschalige, onafhankelijke studie, de *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) (Lieberman e.a. 2005), vergeleek men effectiviteit en kosteneffectiviteit van oudere, typische antipsychotica zoals perfenazine, en atypische antipsychotica zoals clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidon. De CATIE-studie toonde aan dat 64 tot 82% van de patiënten binnen anderhalf jaar na aanvang van de behandeling stopt met hun antipsychoticum.

De studie leert ons dat de moderne behandelbaar de keuze heeft uit twee onvolmaakte alternatieven: óf olanzapine, dat iets effectiever is en waarmee patiënten langer doorgaan, maar leidt tot de meeste gewichtstoename en risico op het metabool syndroom, óf risperidon, quetiapine of perfenazine, die iets minder werkzaam zijn en minder tot gewichtstoename en metabool syndroom leiden, maar andere bijwerkingen hebben. Uit dit onderzoek blijkt verder dat de oudere antipsychotica van de eerste generatie zoals perfenazine niet minder effectief zijn en veel goedkoper dan de nieuwere middelen van de tweede generatie, en dat ze dus nog steeds een rol hebben in de behandeling van schizofrenie.

Negatieve en cognitieve symptomen

Terwijl de huidige antipsychotica in hoofdzaak gericht zijn op de positieve symptomen, zijn het voornamelijk de negatieve en cognitieve symptomen die een desastreus effect hebben op het dagelijkse functioneren en de kwaliteit van leven, en dus op de kosten door verlies van productiviteit en op de kosten van de gezondheidszorg. Tot op heden is er door de Amerikaanse Food and Drug Administration nog geen antipsychoticum geregistreerd voor de behandeling van de negatieve symptomen bij schizofrenie. Het National Institute of Mental Health heeft met het MATRICS-consensusdocument (van *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) recent een initiatief genomen om de negatieve en cognitieve symptomen sterker op de voorgrond te plaatsen (Gray & Roth 2007).

De toekomst is aan medicijnen met een sterker effect op negatieve en cognitieve symptomen en met minder bijwerkingen. Omdat het steeds duidelijker wordt dat schizofrenie complex is (zoals voor de meeste psychiatrische aandoeningen geldt), is het de verwachting dat nieuwere therapieën minder op stoornissen gericht zullen zijn, maar meer op specifieke symptoomgebieden. Daardoor zal het noodzakelijk zijn meerdere medicijnen te combineren (Gray & Roth 2007). Dit veronderstelt een diepgaande kennis van de neurobiologische basis van psychose en van de receptorsystemen die betrokken zijn bij psychose en cognitieve functiestoornissen.

WERKINGSMECHANISME VAN ANTIPSYCHOTICA

De belangrijkste oorzaak van de moeizame ontwikkeling van antipsychotica die effectiever zijn dan de oudere is het beperkte inzicht in de biologische processen die ten grondslag liggen aan schizofrenie en psychose. Iets meer dan tien jaar na de introductie van chloorpromazine, in 1963, stelde Arvid Carlsson dat het effect van antipsychotica toe te schrijven zou kunnen zijn aan een

blokkade van de dopamine D_2 -receptor. Hij kreeg in 2000 samen met Paul Greengard en Eric Kandel de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor hun gezamenlijke bijdrage aan de kennis van signaaloverdracht van het centrale zenuwstelsel.

De inhibitie van de dopamine D_2 -receptor is nog steeds het dominante paradigma voor de effectiviteit en de ontwikkeling van antipsychotica. Typische antipsychotica zoals haloperidol remmen D_2 -receptoren in het mesolimbische systeem en dit doet vermoeden dat sommige psychotische symptomen samenhangen met verhoogde dopamineactiviteit van het ventrale tegmentale gebied in deze projectiegebieden. De inhibitie van striatale D_2 -receptoren wordt verantwoordelijk geacht voor de extrapiramidale bijwerkingen van de antipsychotica.

De 'gouden standaard' clozapine

De komst van de atypische antipsychotica in navolging van clozapine suggereerde een belangrijke rol voor andere receptorsystemen. De 'gouden standaard' clozapine heeft een relatief zwakke affiniteit voor de dopamine D_2 -receptor en bindt niet alleen aan andere dopaminerge receptoren, D_1 , D_3 en D_4 , maar ook aan serotonerge receptoren $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_4$, $5-HT_6$ en $5-HT_7$, aan adrenerge receptoren alfa₁ en alfa₂ en aan muscarinereceptoren M_{1-5} (Arnt & Skarsfeldt 1998). De atypische antipsychotica hebben een relatief krachtiger inhibitie van de $5-HT_{2A}$ - dan van de dopamine D_2 -receptor, die via de $5-HT_{1A}$ -receptor de dopaminerge neuronen in de mesocorticale en mesolimbische gebieden beïnvloedt. Ze verhogen de dopamineafgifte in de mediale prefrontale cortex meer dan in de limbische en striatale gebieden, waarschijnlijk ook via modulatie van het glutaminerge en het cholinerge systeem. Hoewel ook de $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_4$, $5-HT_6$ en $5-HT_7$ -receptoren relevant kunnen zijn voor het atypische profiel van antipsychotica, is onduidelijk welke rol ze spelen in de positieve en de negatieve symptomen, in de cognitieve symptomen en in de metabole bijwerkingen.

De talloze pogingen van de afgelopen 25 jaar om uit het complexe clozapineprofiel de ultieme, magische receptor te vinden met de hoogste effectiviteit en de minste bijwerkingen zijn vruchteloos gebleken. Het overheersende paradigma van 'één ziekte-één doel' dat de farmacologische ontwikkeling van de afgelopen decennia heeft beheerst, is algemeen verlaten (Gray & Roth 2007). Ondanks het succes van de moleculaire biochemie, het wetenschappelijke ideaal van eenvoud en het praktische nut voor de patiënten, voldoet de 'één ziekte-één doel'-hypothese niet aan de werkelijkheid van complexe mentale aandoeningen. Neuronale circuits hebben veelvuldige en complexe interacties. De meest belovende medicijnen van de toekomst zijn de multireceptormedicijnen die breed kunnen worden toegepast op meerdere symptomen bij meerdere psychiatrische aandoeningen.

Dopaminehypothese

Desondanks is de dopaminehypothese onverminderd belangrijk gebleven voor psychose, hoewel er wel een betekenisverschuiving is opgetreden. Dopaminerge neurotransmissie wordt niet meer gerelateerd aan hallucinaties of wanen, aan beloning of aan hedonie, maar aan motivationele betekenisgeving (Berridge & Robinson 1998). Dopamine speelt een belangrijke rol bij het omzetten van neutrale informatie in een attractieve of aversieve interne representatie, in het toekennen van wat belangwekkend is. Hierdoor worden gedachten en gebeurtenissen onder selectieve aandacht gebracht, waardoor organismen tot doelgerichte actie komen om prettige ervaringen te verkrijgen of te behouden en onprettige te beperken of te vermijden.

Deze opvatting is bruikbaar om de relatie tussen biologische en fenomenologische aspecten van psychose te verklaren. Tijdens een psychose is er een verstoorde dopaminetransmissie die leidt tot het stimulusafhankelijk en inadequaaf vrijkomen van dopamine. Deze verstoring van de dopaminetransmissie overweldigt het nor-

male proces van contextueel relevante betekenisgeving en leidt tot abnormale toekenning van belang aan (triviale) gebeurtenissen en interne representaties. Men veronderstelt dat antipsychotica die de dopaminerge neurotransmissie remmen, de motivationele betekenisgeving die het subject hecht aan ervaringen en gedachten verminderen. Hierdoor kan de impact van hallucinaties en wanen afnemen.

BESLUIT

Terwijl chloorpromazine en de typische antipsychotica 50 jaar terug een revolutie veroorzaakten in de behandeling van schizofrenie, hebben de atypische antipsychotica van de afgelopen 25 jaar maar een beperkte bijdrage geleverd. De ontwikkelingen van de laatste decennia waren hoofdzakelijk gericht op nieuwere antipsychotica met dezelfde effectiviteit als de typische, maar met minder extrapiramidale bijwerkingen en een beter effect op de negatieve cognitieve symptomen. Hoewel sommige patiënten ongetwijfeld baat hebben gehad bij de atypische antipsychotica, hebben ze de hooggespannen verwachtingen niet volledig kunnen waarmaken. De ontwikkeling van nieuwe antipsychotica wordt geremd door de beperkte kennis van neurobiologische processen die bij psychose zijn betrokken. Hoewel de eenvoudige receptorbenadering aantrekkelijk leek, heeft men algemeen afstand genomen van deze hypothese en komen nieuwere doelen in beeld, zoals de glutamaatreceptoren.

Een van de belangrijkste conclusies van de afgelopen 25 jaar is dat het begrip ‘antipsychotica’ de lading niet meer dekt. De indicaties voor antipsychotica reiken ver voorbij de grenzen van psychose. Uit voorschrijfgegevens voor antipsychotica in het Verenigd Koninkrijk in de periode 1991-2000 blijkt dat minder dan 10% van de gebruikers aan schizofrenie leed en minder dan 1% aan bipolaire stoornis (Kaye e.a. 2003). De meest voorkomende indicaties waren angststoornissen, stemmingsstoornissen met angst en agitatie, en paniekstoornissen, samen goed voor meer dan 50% van de voor-

schriften. De behandeling van agitatie en dementie nam 15% van de voorschriften in beslag. Andere toepassingen voor antipsychotica zijn anesthesie en analgesie, chorea van Huntington, ballismus, pruritis, gastro-oesofageale reflux, manische excitatie, borderlinepersoonlijkheidsstoornissen, schizoïde en schizotypische persoonlijkheidsstoornissen, agitatie, agressie, hyperactiviteit, stoornissen in de impulscontrole, trichotillomanie en zelfbeschadigend gedrag.

Deze omvangrijke off-labeltoepassing bij ‘niet-psychotische’ indicaties van de antipsychotica vraagt om het gebruik van een andere naam voor deze medicijnen. Indien onze taal niet meer in overeenstemming is met de werkelijkheid, zou de term ‘psychose’ haar betekenis kunnen verliezen.

LITERATUUR

- Arnt, J., & Skarsfeldt, T. (1998). Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*, 18, 63-61.
- Berridge, K.C., & Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Review*, 28, 309-369.
- Gray, J.A., & Roth, B.L. (2007). The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 12, 904-922.
- Kaye, J.A., Bradbury, B.D., & Jick, H. (2003). Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 569-575.
- Keefe, R., Bilder, R.M., Davis, S.M., e.a. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medication in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Archives of General Psychiatry*, 64, 633-647.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., e.a. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.

AUTEURS

D. DENYS is hoogleraar Psychiatrie en hoofd van de afdeling Psychiatrie van het Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam.

L. DE HAAN is als psychiater werkzaam bij de adolescenten-kliniek van het Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam.

Correspondentieadres: prof. dr. D. Denys, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Psychiatrie, PA.2-179, Postbus 75.867, 1070 AW Amsterdam.

E-mail: d.denys@amc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-5-2008.

SUMMARY

25 years antipsychotics: back to the future? – D. Denys, L. de Haan –

The introduction of antipsychotics 50 years ago caused a revolution in psychiatry and deinstitutionalised psychotic patients on a massive scale. However, the new atypical antipsychotics introduced in the last 25 years have done very little to improve the treatment of psychosis. During this period pharmacological research into new antipsychotics has concentrated on the development of drugs which are just as effective as typical antipsychotics but which cause fewer extra-pyramidal side effects and have a more powerful effect on negative symptoms and cognitive problems. Although some patients have undoubtedly benefited from these new atypical antipsychotics, the drugs have not lived up to our expectations.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)JUBILEUMNUMMER 1959-2008, 105-109]

KEY WORDS antipsychotics, atypical antipsychotics, pharmacotherapy, psychosis, review, schizophrenia