

## De ontwikkeling van nieuwe antipsychotica: maken nieuwe aangrijpingspunten de verwachtingen waar?

Antipsychotica van de eerste en de tweede generatie zijn effectief in het reduceren van positieve symptomen, maar hebben geen tot weinig effect op negatieve symptomen en het cognitief functioneren van patiënten met schizofrenie. Het combineren van antipsychotica en het toevoegen van een adjuvant middel hebben niet tot de gewenste verbetering geleid. Daarmee wordt de vraag naar andere farmacotherapeutische opties bij schizofrenie actueel.

In een recent overzichtsartikel bespreken Dunlop en Brandon (2015) vier farmacologische aangrijpingspunten met agonisten dan wel antagonisten waarvan wordt verwacht dat deze in de toekomst een rol kunnen spelen bij de behandeling van psychosen. De meeste aandacht richt zich op het glutamaterge systeem, in het bijzonder de verslechterde functie van de glutamaat-N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor. Bijencefalitis met NMDA-receptorantilichamen wordt vaak een op schizofrenie lijkend beeld gezien. Doseringen van NMDA-receptorantagonisten (zoals ketamine) die bij mensen zonder schizofrenie geen problemen veroorzaken, leiden bij patiënten met schizofrenie vaak tot opflakking van de psychotische klachten. Voorts zijn er aanwijzingen dat de glutamaatspiegel in de frontale cortex daalt bij de progressie van schizofrenie.

Uit het overzichtsartikel blijkt dat de hoopgevende resultaten uit dierproefmodellen en kleine fase II-studies nog niet hebben geleid tot klinisch bruikbare middelen. Ook zijn de aanvankelijk positieve resultaten tot op heden niet in grote follow-upstudies gerepliceerd. Omdat het artikel weinig informatie geeft over de opzet, de effectmaten en de methode van de geïncludeerde onderzoeken en geen beschrijving van de manier waarop literatuurbronnen zijn geselecteerd, kunnen wij niet goed beoordelen of de aanvankelijke verwachtingen terecht zijn.

Toch is het naar onze mening te vroeg om de hoop op te geven. Selectie van patiëntengroepen (prodromaal stadium, eerste psychose, therapie-naïeve versus langdurig behandelde of therapieresistente patiënten) zou meer resultaat kunnen geven. Onderzoek met mGluR-2- of -3-agonisten (o.a. pomaglumetad) en PDE10a-remmers suggereert dat er mogelijk responsieve subpopulaties bestaan, die zich van elkaar onderscheiden door genetische polymorfismen of door voorafgaand langdurig gebruik van

dopamineantagonisten (Szabo e.a. 2015). Veel studies worden gedaan met mensen die reeds langdurig met antipsychotica zijn behandeld hetgeen mogelijk interacties geeft met nieuwe interventies.

Er zijn ook aanwijzingen dat er bij aanvang van de behandeling verschil moet worden gemaakt tussen hyperdopaminerge en hyperglutamaterge substraten van psychose. Verdere ontwikkelingen in dit onderzoeksgebied zijn van uitzonderlijk belang, vooral gezien de toenemende twijfel over de langetermijneffecten van dopamineantagonisten. Wij verwachten dat verdere vooruitgang in de behandeling van psychosen mogelijk is door meer geïndividualiseerde farmacotherapie, op basis van onderzoek naar predictoren van respons en bij subpopulaties met verschillende reacties op interventies.

### LITERATUUR

- Dunlop J, Brandon NJ. Schizophrenia drug discovery and development in an evolving era: are new drug targets fulfilling expectations? *J Psychopharmacol* 2015; 29: 230-8.
- Szabo ST, Kinon BJ, Brannan SK, Krystal AK, van Gerven JM, Mahableshwarkar A, e.a. Lessons learned and potentials for improvement in CNS drug development: ISCTM section on designing the right series of experiments. *Innov Clin Neurosci* 2015; 12: 115-25.

### AUTEURS

**CEES BAAS**, psychiater, Lentis, Groningen.

**KOR SPOELSTRA**, arts in opleiding tot psychiater, Lentis, Groningen

**RIKUS KNEGTERING**, psychiater, opleider, Lentis en hoofd, Lentis Research, Lentis, Groningen.

### CORRESPONDENTIEADRES

Cees Baas, Lentis, Groningen.

E-mail: [Caj.baas@lentis.nl](mailto:Caj.baas@lentis.nl)

Geen strijdige belangen meegeedeeld.



ARTIKEL

