

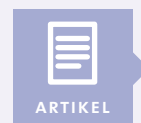
Gepersonaliseerde behandeling bij stoornissen in het gebruik van alcohol en tabak

G. DOM, W. VAN DEN BRINK, A. SCHELLEKENS

- ACHTERGROND** Binnen de verslavingszorg is er een groeiende interesse voor gepersonaliseerde behandeling op basis van individuele patiëntkenmerken.
- DOEL** Samenvatten van de stand van zaken betreffende staging en profilering binnen de verslavingszorg.
- METHODE** Overzichtsartikel waarbij een theoretisch model en de actuele wetenschappelijke bevindingen geschetst worden.
- RESULTATEN** Het aantal studies is momenteel nog te beperkt om een volledig dataondersteund model te onderbouwen. De ontwikkeling van onderzoek naar (bio)markers is echter volop gaande en heeft reeds enkele praktisch implementeerbare handvatten opgeleverd.
- CONCLUSIE** Een gepersonaliseerde aanpak van verslaving blijft veelbelovend. Er is dringend behoefte aan betere en grotere datasets om klinisch bruikbare modellen empirisch te onderbouwen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 166-173

TREFWOORDEN alcohol, nicotine, profilering, staging, verslaving



In een eerder themanummer (over staging en profilering) werd een theoretisch model van staging en profilering voor verslaving geïntroduceerd, ontleend aan de TNM-stadia (tumor, nodi, metastasen) in de oncologie (van den Brink & Schippers 2012). In dit artikel kijken we wat vijf jaar verslavingsonderzoek heeft opgeleverd en kijken we naar mogelijkheden in de toekomst. We beperken ons daarbij tot alcohol- en nicotineverslaving, waar op dit gebied de meeste progressie werd geboekt.

STAGERING

Zowel op basis van gedragskenmerken (fenotypisch) als op basis van neurowetenschappelijk onderzoek onderscheidt men progressieve stadia bij de ontwikkeling van alcohol- en nicotineverslaving:

1. experimenteren en gecontroleerd gematigd gebruik (geen stoornis);
2. bingegebruik en intoxicaties;

3. ontwenning en negatief affect;
4. verslaving met uitgesproken hunkering en preoccupatie/anticipatie (Koob & Volkow 2010).

Deze fasen tonen overeenkomsten met de kenmerkende neurobiologische veranderingen in neurale structuren, neurotransmittersystemen en hersenfuncties, waarbij de stoornis zich ontwikkelt van impulsief naar compulsief aangedreven. Ook binnen de DSM-5 worden verschillende ernststadia onderscheiden (beperkt, matig en ernstig). Hoe beide vormen van indeling zich verhouden, is nog niet helemaal duidelijk. In **TABEL 1** schetsen we een voorstel van matching.

Een belangrijke kanttekening bij de geschetste ziektestadia is dat, in tegenstelling tot de TNM-staging in de oncologie, de progressie in de verschillende stadia minder consistent is aangetoond. Longitudinale studies tonen dat mensen zowel ernstiger verslaafd kunnen worden als omgekeerd, naar minder ernstig gebruik kunnen evolue-

ren (Sarvet & Hasin 2016). Factoren die een rol spelen bij het bepalen van de richting van deze veranderingen zijn nog onvoldoende bekend.

PROFILERING

Al decennia poogt men subgroepen te identificeren die nuttig kunnen zijn om het beloop van de verslaving beter te voorspellen en de behandelkeuze beter te sturen (profilieren) (Leggio e.a. 2009). Verschillende markers (profilers) worden hierbij gehanteerd: biomarkers (genetisch, bijv. dopaminegevoeligheid), psychomarkers (impulsiviteit, psychiatrische comorbiditeit) en sociomarkers (bijv. sociaaleconomische status).

Op basis van de huidige kennis kunnen we een theoretisch model voorstellen waarbij op dit moment geïdentificeerde markers geïnccludeerd worden die het verloop en behandeling van verslaving kenmerken (profilering). Een bijkomende bruikbare functionele indeling is die zoals omschreven in het Research Domain Criteria (RDoC)-project van het National Institute of Mental Health (NIMH). We linken hier meteen ter illustratie een, op theoretische basis gevormd voorstel van behandelmatching aan (TABEL 2).

GEPERSONALISEERDE BEHANDELING

In deze paragraaf geven we een, niet uitputtend, overzicht van mogelijke markers waarvoor onderzoek een verband toont met prognostische aspecten (beloop, respons standaardbehandeling) en/of een interactie met een specifieke (farmacologische) behandelvorm. In TABEL 3 geven we een overzicht, met nog een opvallend aantal blinde vlekken. Opvallend is bijvoorbeeld dat ondanks enkele zeer grote studies (MATCH en UKATT), waar op basis van klinische variabelen werd gezocht naar een differentiatie van behandel-effecten, er nog weinig bruikbaar gevonden is voor een

AUTEURS

GEERT DOM, psychiater, hoogleraar Universiteit Antwerpen (UA), en medisch directeur Multiversum, Boechout.

WIM VAN DEN BRINK, emeritus hoogleraar Verslavingszorg, AMC Amsterdam.

ARNT SCHELLEKENS, psychiater, Radboudumc, Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Geert Dom, PC Multiversum, Provinciesteenweg 408, 2530 Boechout, België.
E-mail: geert.dom@uantwerpen.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-12-2017.

goede matching van persoonskenmerken met de verschillende vormen van psychotherapie (Team 2008).

Klinische kenmerken (fenotype)

Er zijn maar weinig variabelen die consistent gelinkt worden aan de prognose. Vooral de ernst van hunkering lijkt een effect te hebben op beloop en de kans op terugval na behandeling (Verheul e.a. 2005). Daarnaast lijkt de startleeftijd van alcoholproblemen belangrijk voor het verloop. Een vroege beginleeftijd is ongunstig, terwijl alcoholproblemen die ontstaan op oudere leeftijd gunstiger lijken te reageren op behandeling (Caputo e.a. 2012). Ook geslacht speelt een rol. Ontwenning van nicotine en stoppen met roken blijken moeilijker te verlopen voor vrouwelijke rokers (Smith e.a. 2016).

TABEL 1 Model van stagering waarbij de DSM-5-ernststadia worden gematcht met een op neurobiologisch onderzoek gebaseerd model van stadia verslaving (Koob & Volkow 2010)

DSM-5-stoornissen in gebruik van middelen (aantal criteria)	Stadia verslaving	Hersensfuncties en -structuren
Geen (< 2)	Experimenteel Recreatief	Beloning: ventraal striatum Impulsiviteit: DLPFC, ACC
Beperkt (2-4)	Bingegebruik en intoxicatie	Impulsiviteit: DLPFC, ACC
Matig (4-6)	Afhankelijkheid, tolerantie en ontwenning	Craving: OFC, ventraal striatum
Ernstig (5-9)	Verslaving, preoccupatie en craving	compulsief: dorsaal striatum

DLPFC: dorsolaterale prefrontale cortex; ACC: anterieure cingulate cortex; OFC: orbitofrontale cortex.

TABEL 2 Theoretisch model van bio- en psychomarkers met een hypothetisch voorstel van link met behandeling

		Negatief valentiesysteem	Positief valentie- systeem	Cognitieve systemen	Systemen voor sociale processen	Arousal en regulatoire systemen
		Angst	Verwerking beloning	Impulsiviteit	Alexithymie	Arousal
Biomarker	farmacodynamisch	SSRI	Naltrexon	Ondansetron	Oxytocine	Clonidine
	farmacokinetiek	Baclofen	Nalmefeen	Modafinil	MBCT	Pregabalin
	Sweet-liking (SL)	Topiramaat	MI	CBT	MBT	EMDR
	Startlereflex	Trauma- behandeling	CM	TMS	ACT	MBCT
	Cuereactiviteit fMRI	EMDR	CBT			MBT
		EMDR	CRA			ACT
Psycho- marker	Alcoholsensitiviteit	CBT				
	Alexithymia	ACT				
	Impulsiviteitsmaten angst					
	antisociale persoonlijkheids- trekken					

EMDR: eye movement desensitization and reprocessing; CBT: cognitive behavioral therapy; ACT: acceptance and commitment therapy; MI: motivational interviewing; CM: contingency management; CRA: community reinforcement therapy; TMS: transcraniële magnetische stimulatie; MBCT: mindfulness-based cognitive therapy; MBT: mindfulness based therapy.

In het algemeen zijn er indicaties dat intensievere en klinische behandelingen ook iets effectiever bij (zeer) ernstige vormen van verslaving (Tiet e.a. 2007).

Biomarkers

Sterke *cuereactiviteit* (fMRI-onderzoek) is geassocieerd met een betere respons op naltrexon versus acamprosaat bij patiënten met alcoholafhankelijkheid (Mann e.a. 2014). Daarnaast is ook herhaaldelijk aangetoond dat het kenmerk *sweet-liking* in interactie met een sterke alcoholhungering een betere respons op naltrexon voorspelt (Garbutt e.a. 2016).

Patiënten met een stoornis in alcoholgebruik hebben vaak een verlaagde dopaminereceptorsensitiviteit. De mate hiervan blijkt geassocieerd met het risico op terugval. Patiënten die binnen drie maanden terugvielen, tonen een significant lagere groeihormoonreactie op *apomorfine challenge* dan patiënten die abtinent bleven (Heinz e.a. 1995) (Schellekens e.a. 2012).

Genetische markers

Als ruwe ‘genetische’ maat blijkt de familiale belasting (eerstegraads familieleden met alcoholproblemen) de respons op naltrexon te differentiëren. Patiënten met een familiale belasting hebben een groter behandel-effect van naltrexon dan patiënten zonder deze belasting (Rohsenow e.a. 2007).

Veel complexer is het domein van de farmacogenetica, dat in volle ontwikkeling is, vooral voor alcohol- en nicotineverslaving (Quaak e.a. 2013; Schellekens 2013). Wij vatten de belangrijke actuele bevindingen samen.

FARMACOKINETIEK

Polymorfismen die middels farmacokinetische effecten de farmacologische behandeluitkomst voorspellen, zijn het consistentst gedocumenteerd voor de behandeling van nicotineverslaving. Zo is het behandelprofiel (effectiviteit/bijwerkingen) gunstiger voor nicotinepleisters versus varenicline bij mensen met een traag nicotinemetabolisme (via CYP2A6-activiteit), terwijl het omgekeerde het geval is

TABEL 3 Type markers en hun relatie met het beloop van een stoornis in het gebruik van middelen en interactie met behandeling(+: een relatie is aangetoond (niet de richting van de associatie); – en lege vakjes: momenteel nog geen studies over)

Type marker	onderdeel	Verloop/prognose stoornis		Recidief na standaardbehandeling		Farmacologisch behandel x markereffect	
		alcohol	nicotine	alcohol	nicotine	alcohol	nicotine
verslaving	ernst DSM-5 stadium (impulsief > compulsief)	+	+			+	
	motivatiestadium						
	craving			+		-	
	beginleeftijd	+					
	familiehistorie	+				+	
	drankgebruik bij aanvang			+			
demografisch	sekses				+		
	leeftijd	+		+			
	scholing/IQ			+			
psychologisch	partnerrelatie			+			
	persoonlijkheid				+		
	angst			+		+	
biologisch	impulsiviteit	+		+	+	+	
	cuereactiviteit			+		+	
(farmacogenetica)	sweet-liking					+	
	farmacokinetiek		+				+
sociaal	farmacodynamisch					+	+
	werk	+		+			
	woning	+					
	sociaaleconomische status	+					
	aantal zware drinkers in netwerk					+	

voor degenen met een normaal en snel metabolisme. De *nicotine metabolic ratio* (NMR), de ratio van 3HC en cotinine (beide metabolieten van nicotine), kan hierbij als biomarker gebruikt worden (Kranzler e.a. 2017).

FARMACODYNAMIEK

In verschillende studies heeft men de effectiviteit van naltrexon bij alcoholbehandeling onderzocht in functie van verschillende polymorfismen van het μ -opiaat-receptor- of *OPRM1*-gen. De bevindingen blijken niet helemaal consistent. Een meta-analyse toonde dat naltrexon tweemaal zo effectief is bij patiënten met het AG/GG-allel vergeleken met de anderen (AA) (Chamorro e.a. 2012). Echter, een

recente studie kon deze bevindingen niet bevestigen (Oslin e.a. 2015). Opvallend in deze studie is dat in het geheel geen effect van naltrexon werd gevonden. Wat betreft andere farmaca is het aantal studies beperkt. Het effect van acamprosaat voor de behandeling van alcoholverslaving lijkt gemoduleerd door polymorfismen van *GATA4*-gen (Kiefer e.a. 2011). Een variant in het *GRIK1*-gen (GluK1-subunit van de kaïnaat-receptor) differentieert de effectiviteit van topiramaat. Genetische varianten in de serotoninetransporter en het *OPRD1*-gen (codeert voor delta-opioïd-receptor) hangen mogelijk samen met effectiviteit van ondansetron en sertraline (Kranzler e.a. 2017). Ook wat betreft nicotineverslaving blijken verschillende

genetische polymorfismen van het serotonerge systeem de behandeluitkomst te moduleren (Quaak e.a. 2013; Verde e.a. 2014).

Psychomarkers

Persoonlijkheidskenmerken zoals *novelty seeking*, impulsiviteit en antisociale persoonlijkheidstrekken dragen een verhoogd risico zowel op het ontstaan van verslavingsproblemen, als op uitval tijdens en terugval na behandeling (Stevens e.a. 2014; Foulds e.a. 2017). Veelbelovend in dit kader lijkt secundaire preventie. Gerichte training van kinderen met deze risicodragende persoonlijkheidstreken toont een beduidende vermindering van het risico op evolutie naar zwaar alcohol- en cannabisgebruik (Conrod 2016).

Wat betreft farmacologische behandeling moduleert impulsiviteit de behandelrespons op modafinil. Patiënten met een stoornis in alcoholgebruik en sterke impulsiviteit kennen een gunstige respons, degenen met een lage impulsiviteit gaan juist meer drinken (Joos e.a. 2013). Dit is echter momenteel nog moeilijk implementeerbaar, omdat nog niet zeker is wat in dit kader de beste impulsiviteitsmaat is en welk afkappunt daarbij het beste gebruikt kan worden.

Angst verhoogt het risico op terugval na behandeling voor alcoholproblemen (Schellekens e.a. 2015). Farmacotherapeutisch toont een recente studie met een nieuwe vasopressinereceptorantagonist een gunstig effect op terugval specifiek bij patiënten met een hoog angstniveau (Ryan e.a. 2017). Tevens zijn er aanwijzingen dat baclofen mogelijk vooral effectief is bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik met een comorbide angststoornis (Morley e.a. 2014).

Sociomarkers

Een aantal sociale factoren is geassocieerd met een negatief verloop van een stoornis in alcoholgebruik en een verhoogd risico op terugval na behandeling. Langdurige werkloosheid (vooral bij mannen), een sociaal netwerk waarbinnen zich veel zware drinkers bevinden en verlies van partner blijken een negatief effect te hebben (Dom e.a. 2016; Kendler e.a. 2017).

IMPLICATIES VOOR DE HUIDIGE KLINIEK

Op basis van de huidige bevindingen kunnen we enkele klinische bruikbare handvatten aanwijzen die op dit moment al in de behandelpraktijk geïntroduceerd zouden kunnen worden. Ook de werkwijze bij diagnostiek en indicatiestelling kan hierop aangepast worden.

Voor nicotineverslaving lijkt de *NMR* (speekseltest) een betrouwbare en praktisch haalbare biomarker waardoor de behandelaar zich beter kan oriënteren bij de behandel-

keuze. Behandeling met nicotinesubstitutie (pleisters, neusspray) is aangewezen bij trage ($NMR < 0,31$) metabolisatie. Varenicline heeft meer bijwerkingen bij deze subgroep. Varenicline is aangewezen bij normale metabolisatiesnelheid ($NMR > 0,31$) (Allenby e.a. 2016).

Voor alcoholbehandeling kan men allereerst differentiëren naar behandeldoel: abstinentie of reductie van gebruik. Voor patiënten met een lichte vorm van alcoholafhankelijkheid, gematigd drinken, minder negatieve stemmingsklachten en minder zware drinkers in hun sociaal netwerk, lijkt reductie in gebruik een haalbaar behandeldoel (Witkiewitz e.a. 2017). Farmacologisch lijkt naltrexon aangewezen bij patiënten met: uitgesproken craving, hoge mate van sweet-liking, belaste familieanamnese, antisociale trekken en drager van een G-allel (polymorfisme) van het *OPRM1*-gen. Naltrexon kan zowel voor reductie als abstinentie ingezet worden.

Nalmefeen is hoofdzakelijk gericht op reductie als doel en heeft mogelijk een bijkomende waarde bij patiënten die uitgesproken dysforie ervaren. Acamprosaat is aangewezen bij patiënten met sterke ontwenning en hoge angstklachten.

In tweede lijn kan men disulfiram overwegen, gericht op abstinentie, bij mensen die toezicht hebben (en toelaten). Topiramaat blijkt vooral effectief bij patiënten met bepaalde typen van het *GRIK1*-gen (praktisch momenteel niet implementeerbaar) en mogelijke depressie en post-traumatische stressstoornis.

Als derdelijnskeuze kan men *GABA*-erge producten overwegen, zoals baclofen (angst, sterke ontwenning), gabapentine (slaapproblemen) en mogelijk natriumoxybaat. Tot slot kan men modafinil inzetten bij patiënten met sterke impulsiviteit en varenicline bij patiënten met een bijkomende nicotineverslaving (TABEL 4).

KADERING

Binnen de verslaving is de kennis groeiende, maar nog te gefragmenteerd om tot een volledig empirisch onderbouwd gepersonaliseerd model te komen. Het huidige aantal studies is klein, de studies zijn te variabel en de bevindingen ervan zijn slechts gedeeltelijk gerepliceerd. Veel studies zijn retrospectief opgezet en er ontbreekt vaak een goede controlegroep. Gezien de multifactoriële complexiteit van verslaving (genetica, neurobiologie, psychologische en omgevingsfactoren) zijn grote datasets nodig om hypothesen te testen over causaliteit, predictie van prognose en stagering en profilering op basis van bio-, psycho- en sociomarkers die stratificatie naar behandeling mogelijk maken (Maughan 2017). Een model van gepersonaliseerde aanpak is veelbelovend, maar blijft grotendeels hypothetisch.

TABEL 4 Gepersonaliseerde farmacotherapie voor stoornis in alcoholgebruik: voorstel

Behandeldoel	1ste keuze	2de keuze	3de keuze
Abstinentie	Acamprosaat (Angst, sterke ontwenning, GATA4-gen) Naltrexon (ASPS, SL+, FH+, OPRM1)	Disulfiram (als partner dit onder toezicht geeft)	Baclofen (Angst, sterke ontwenning) Gabapentine (Slaapproblemen) (GHB?)
Vermindering drinken	Naltrexon (ASPS, SL+, FH+, OPRM1-gen) Nalmefeen (Dysforie)	Topiramaat (GRIK1-gen, PTSS)	Modafinil (Hoge impulsiviteit) Varenicline (O.m. bij rokers die willen stoppen) Doxazosine (FH+)

ASPS: antisociale persoonlijkheidsstoornis; SL: sweet-liking; FH+: positieve familieanamnese, PTSS: posttraumatische stressstoornis; GHB: gamma-hydroxyboterzuur.

CONCLUSIE

In de hele geneeskunde zijn de verwachtingen wat betreft gepersonaliseerde geneeskunde hooggespannen. Ook binnen de verslavingszorg zijn er aanwijzingen dat dit een belangrijke nieuwe mogelijkheid is. Voorlopig echter is de kennis onvoldoende om een volledig empirisch ondersteund model te ontwikkelen. Theoretisch goed onderbouwde hypothesevorming is van wezenlijk belang, onder meer bij het richting geven aan toekomstig onderzoek. Daarnaast kunnen bigdata- en computer- of *machine-learning* benaderingen ons veel leren over mogelijkheden tot

stagering en profilering die nog niet zijn onderzocht.

De toepasbaarheid binnen de dagelijkse praktijk is momenteel nog beperkt, maar deze zal zeker groter worden. Ook het ontwikkelen van nieuwe (gepersonaliseerde) vormen van diagnostiek hoort hierbij. Daarnaast zal bij toenemende kennis ook winst geboekt kunnen worden op het niveau van de selectieve en geïndiceerde preventie. Identificeren en behandelen van nog gezonde (jonge) mensen met een verhoogd risico op een ernstige verslaving en geassocieerde negatieve gevolgen zijn daarbij essentieel.

LITERATUUR

- Allenby CE, Boylan KA, Lerman C, Falcone M. Precision medicine for tobacco dependence: Development and validation of the nicotine metabolite ratio. *J Neuroimmune Pharmacol* 2016; 11: 471-83.
- Caputo F, Vignoli T, Leggio L, Addolorato G, Zoli G, Bernardi M. Alcohol use disorders in the elderly: A brief overview from epidemiology to treatment options. *Exp Gerontol* 2012; 47: 411-6.
- Chamorro AJ, Marcos M, Miron-Canelo JA, Pastor I, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ. Association of micro-opioid receptor (oprm1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol* 2012; 17: 505-12.
- Conrod PJ. Personality-targeted interventions for substance use and misuse. *Curr Addict Rep* 2016; 3: 426-36.
- Dom G, Samochowiec J, Evans-Lacko S, Wahlbeck K, Van Hal G, McDaid D. The impact of the 2008 economic crisis on substance use patterns in the countries of the European Union. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13.
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Kalka-Juhl LS, Gallop RJ. Association of the sweet-liking phenotype and craving for alcohol with the response to naltrexone treatment in alcohol dependence: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1056-63.
- Heinz A, Dettling M, Kuhn S, Dufeu P, Graf KJ, Kurten I, et al. Blunted growth hormone response is associated with early relapse in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 62-5.

- Joos L, Goudriaan AE, Schmaal L, Fransen E, van den Brink W, Sabbe BG, e.a. Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 948-55.
- Kendler KS, Lonn SL, Salvatore J, Sundquist J, Sundquist K. Divorce and the onset of alcohol use disorder: A Swedish population-based longitudinal cohort and co-relative study. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 451-8.
- 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.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 217-38.
- Kranzler HR, Smith RV, Schnoll R, Moustafa A, Greenstreet-Akman E. Precision medicine and pharmacogenetics: What does oncology have that addiction medicine does not? *Addiction* 2017.
- Leggio L, Kenna GA, Fenton M, Bonenfant E, Swift RM. Typologies of alcohol dependence. From jellinek to genetics and beyond. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 115-29.
- Mann K, Vollstadt-Klein S, Reinhard I, Lemenager T, Fauth-Buhler M, Hermann D, e.a. Predicting naltrexone response in alcohol-dependent patients: The contribution of functional magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2754-62.
- Maughan T. The promise and the hype of 'personalised medicine'. *New Bioeth* 2017; 23: 13-20.
- Oslin DW, Leong SH, Lynch KG, Berrettini W, O'Brien CP, Gordon AJ, e.a. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 430-7.
- Quaak M, van Schooten FJ, van Schayck CP. Farmacogenetica bij de behandeling van tabaksverslaving. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 891-8.
- Rohsenow DJ, Miranda R, Jr., McGeary JE, Monti PM. Family history and antisocial traits moderate naltrexone's effects on heavy drinking in alcoholics. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15: 272-81.
- Ryan ML, Falk DE, Fertig JB, Rendenbach-Mueller B, Katz DA, Tracy KA, e.a. A phase 2, double-blind, placebo-controlled randomized trial assessing the efficacy of abt-436, a novel v1b receptor antagonist, for alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 1012-23.
- Sarvet AL, Hasin D. The natural history of substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29: 250-7.
- Schellekens A. Farmacogenetica en de behandeling van verslaving. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A5725.
- Schellekens AF, de Jong CA, Buitelaar JK, Verkes RJ. Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 128-36.
- Schellekens AF, Franke B, Ellenbroek B, Cools A, de Jong CA, Buitelaar JK, e.a. Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the *comt* val158met and *drd2* taq1a genotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 339-48.
- Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, Sheffer CE, McKee SA. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. *Prev Med* 2016; 92: 135-40.
- Stevens L, Verdejo-Garcia A, Goudriaan AE, Roeyers H, Dom G, Vanderplasschen W. Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: A review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2014; 47: 58-72.
- Team UR. UK alcohol treatment trial: Client-treatment matching effects. *Addiction* 2008; 103: 228-38.
- Tiet QQ, Ilgen MA, Byrnes HF, Harris AH, Finney JW. Treatment setting and baseline substance use severity interact to predict patients' outcomes. *Addiction* 2007; 102: 432-40.
- Brink W van den, Schippers GM. Stagering en profileren bij verslaving. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 941-8.
- Verde Z, Santiago C, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, de Lucas Ramos P, Lopez Martin S, Bandres F, e.a. Are serotonergic system genes associated to smoking cessation therapy success in addition to *cyp2a6*? *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 3-6.
- Verheul R, Leheret 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.
- Witkiewitz K, Pearson MR, Hallgren KA, Maisto SA, Roos CR, Kirouac M, e.a. Who achieves low risk drinking during alcohol treatment? An analysis of patients in three alcohol clinical trials. *Addiction* 2017.

SUMMARY

Personalised treatment of disorders in the use of alcohol and nicotine

G. DOM, W. VAN DEN BRINK, A. SCHELLEKENS

BACKGROUND There is an increasing interest in personalised treatment based on the individual characteristics of the patient in the field of addiction care.

AIM To summarise the present state of staging and profiling possibilities within addiction care.

METHOD A literature review highlighting the current scientific findings and proposing a theoretical model.

RESULTS There are currently an insufficient number of studies to allow for a fully data driven model. However, research identifying biomarkers is growing and some clinically implementable findings can be put forward.

CONCLUSION a personalised approach in addiction care holds promise. There is an urgent need for better and larger datasets to empirically support models aimed for clinical use.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 166-173

KEY WORDS addiction, alcohol, nicotine, staging, profiling