

# Hypes in de psychiatrie: empathisch meegaan of rationeel weerstand bieden?

G. Jacobs

De huidige tijdgeest kenmerkt zich door modetrends op verschillende fronten. Deze trekken tijdelijk buitensporig veel aandacht, om vervolgens vaker wel dan niet weer ongemerkt in de vergetelheid te verdwijnen. Ook ons vak ontkomt niet aan zulke ‘hypes’ als het gaat over nieuwe farmacologische behandelmogelijkheden.

## Empathie

Als men overweegt dat een belangrijk deel van de patiënten onvoldoende reageert op beschikbare psychofarmaca,<sup>1</sup> is de grote behoefte aan nieuwe behandelingen bij zowel psychiaters als patiënten begrijpelijk. Doordat ons vak ook regelmatig in de maatschappelijke schijnwerpers staat, bereikt de belofte van innovatieve geneesmiddelen het publieke domein vrij snel. Daarnaast wil de empathie als kern van de psychiatrie het rationeel denken weleens dwarsbomen. Onze drang om een potentieel nieuw geneesmiddel aan de man te brengen wordt daarom vaak door maatschappelijke druk ingegeven en niet per se door systematisch onderzoek. De goede bedoelingen ten spijt, nieuwe behandelingen zijn gedoemd om te mislukken als effectieve, evidence-based interventies wanneer ze niet aan gedegen onderzoek worden onderworpen. Immers, het is overduidelijk dat de kans voor een nieuw geneesmiddel om de patiënt te bereiken optimaal is als dit middel het onderhavige orgaan bereikt, daadwerkelijk bindt aan het aangrijpingspunt (de ‘target’) en deze binding ook leidt tot voor de ziekte relevante farmacologische activiteit.<sup>2</sup>

## Verwachtingen

Het tijdelijk bewieroken van potentieel nieuwe behandelingen kennen we van de farmaceutische industrie. Denk bijvoorbeeld aan het met veel bombarie op de markt brengen van de tweede generatie antipsychotica in de jaren 90 van de vorige eeuw, waarvan de meeste achteraf minder ‘atypisch’ bleken te zijn dan het ‘oer’-antipsychoticum clozapine.<sup>3</sup> Meer recent worden

psychedelica vaak aangeprezen als wondermiddel voor verschillende aandoeningen in de psychiatrie.<sup>4</sup>

De industrie hanteert echter vaak ‘een premie op het niet weten’, omdat in het aandeelhoudersmodel van de meeste bedrijven alleen al de belofte van een nieuw middel voldoende is om veel geld te verdienen. Hoe paradoxaal dan ook, het kan een bedrijf dus tot voordeel zijn om in een vroeg stadium juist níét uit te zoeken of een geneesmiddel zal gaan werken. Positief nieuws trekt nu eenmaal de meeste investeerders en vindt moeiteloos bijval in de maatschappij. Het is op dit moment dan ook nog maar de vraag waarop de ‘jubelverhalen’ precies zijn gebaseerd. Het ‘verhandelen’ van vooruitzichten door de industrie leidt tot hoge verwachtingen, die kwalitatief goed onderzoek en dus daadwerkelijk betere behandelingen in de weg kunnen staan.

## Back-to-basics

In de geneesmiddelontwikkeling is het van belang om zo snel en betrouwbaar mogelijk aan te tonen óf een nieuwe stof de ‘target’ bereikt en hóé het daardoor precies werkt.<sup>5</sup> Door de farmacologische eigenschappen van nieuwe stoffen systematisch in kaart te brengen en deze te relateren aan de farmacokinetiek, kan de ontwikkelaar juist sneller beslissen om een nieuwe stof wel of niet verder te ontwikkelen.<sup>6</sup>

Hoewel deze aanpak niet direct antwoord geeft op de vraag of een geneesmiddel ook daadwerkelijk therapeutische effecten bij patiënten zal hebben, is de uitkomst daarvan wel een belangrijke voorwaarde voor effectiviteitsstudies. Als een nieuw psychofarmaca de bloed-hersenbarrière niet passeert, dan zijn meer klinische studies niet zinvol en kan de stof beter de prullenbak in. Of wanneer er geen goed begrip bestaat van de relatie tussen de plasmaconcentratie, de receptorbezetting en de klinische effecten, kan men in vervolgstudies onterecht concluderen dat de stof niet werkzaam is. Een recent voorbeeld daarvan is de tachykinine

## AUTEUR

**Gabriël Jacobs**, psychiater-klinisch farmacoloog, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en onderzoeks-directeur psychiatrie, Centre for Human Drug Research (CHDR), Leiden.

## Correspondentie

Dr. Gabriël Jacobs (gjacobs@chdr.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

1-receptorantagonist aprepitant voor de behandeling van depressie, die inmiddels is verlaten omdat deze niet effectief bleek te zijn in verband met een suboptimale receptorbezetting.<sup>7</sup>

Hoewel dat vrij simplistisch mag klinken, is de meest informatieve vraag in de geneesmiddelontwikkeling dus: 'maar hóé dan precies?' Door deze vraag voor elk potentieel nieuw geneesmiddel eerst te beantwoorden, kan men zich op basis van data wapenen tegen hypes.

## Bubbel

Er is sinds een paar jaar weer een spannende periode van nieuwe ontwikkelingen aangebroken in de psychiatrie. De toepassingsmogelijkheden van de snelwerkende antidepressiva zoals ketamine zijn inmiddels bekend en hebben de klinische praktijk al bereikt.<sup>8,9</sup> Ook zijn de verwachtingen voor serotonerge egomodulerende middelen zoals methyleendioxymetamfetamine (MDMA) en psilocybine hooggespannen. Hierbij blijft voornamelijk een aantal cruciale vragen onbeantwoord, zoals de vraag of het noodzakelijk is om een psychedelische ervaring door te maken voor het therapeutische effect bij de psychedelica, wat een optimaal onderhoudsschema is bij depressie na respons op ketamine, of hoe 'psychoplastogene' stoffen optimaal gecombineerd kunnen worden met psychotherapie.<sup>4,9</sup> De reeds hoge verwachtingen zijn echter zodanig oververhit geraakt dat er inmiddels wordt gewaarschuwd voor een 'psychedelicabubbel' in de psychiatrie. Dit is iets wat we als psychiaters zouden moeten vermijden omdat we, in tegenstelling tot de jaren 60 van de vorige eeuw tijdens voormalig president Nixons 'war on drugs', nu wél over geavanceerde methoden beschikken waarmee we kunnen aantonen hoe die stoffen in de menselijke hersenen werken.<sup>10,11</sup>

## Opleiden

De farmacologie is in toenemende mate een marginale rol in de meeste geneeskundecurricula gaan spelen. Artsen leren niet meer hoe geneesmiddelen werken, maar wat bij welk ziektebeeld wordt voorgeschreven (farmacotherapie). Deze 'kookboekgeneeskunde' is inmiddels ook diepgeworteld geraakt in de opleiding tot

psychiater. De Nederlandse psychiater heeft (gelukkig) een groot aantal kwalitatief goede behandelrichtlijnen tot zijn/haar beschikking, die zeer nuttig zijn als je wilt weten welk geneesmiddel op groepsniveau effectief is bij een bepaalde patiëntenpopulatie. De gemiddelde collega is echter huiverig om op basis van farmacologische argumenten bij specifieke patiënten af te wijken van richtlijnen zoals de multidisciplinaire richtlijn Depressie, omdat deze de onderbouwing van dergelijke argumenten niet biedt.

## Noch hype noch status quo

De psychiatrie is vergeleken met andere geneeskundige specialismen door de genoemde elementen wellicht vatbaarder voor modetrends. Het najagen van hypes door 'believers' vanuit de behoefte om te helpen en/of maatschappelijke druk, al dan niet gevoed door oneigenlijke prikkels vanuit de industrie, gaat niet voor effectievere farmacologische behandelingen zorgen. Met tot wel de helft van patiënten die niet voldoende verbetert op beschikbare middelen, al dan niet in combinatie met andere stoffen en/of psychotherapie,<sup>1</sup> is tegelijkertijd ook duidelijk dat de huidige farmacologische status quo in de psychiatrie niet meer vol te houden is. Een voor de hand liggende oplossing voor deze strik ligt echter wel binnen handbereik: farmacologische concepten waarop hypes zijn gebaseerd genuanceerd wegen en de nuchtere vraag 'maar hóé dan precies?' telkens blijven stellen. Door het creëren van overspannen verwachtingen die aandacht trekken in de media, maken belanghebbenden dankbaar gebruik van de welwillende psychiater die op een gegeven moment de wanhopige patiënt farmacologisch gezien niets meer te bieden heeft. De patiënt is echter alleen werkelijk geholpen met innovatieve farmacologische behandelingen die zijn uitgeplozen door 'non-believers', zodat de hype en alle dynamiek daaromheen niet de beweegredenen van de (vervolg) onderzoeker en/of de latere voorschrijver kunnen vertroebelen.

## LITERATUUR

- 1 Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 58-72.
- 2 Wu SS, Fernando K, Allerton C, e.a. Reviving an R&D pipeline: a step change in the phase II success rate. *Drug Discov Today* 2021; 26: 308-14.
- 3 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- 4 Phelps J, Shah RN, Lieberman JA. The rapid rise in investment in psychedelics – Cart before the horse. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 189-90.
- 5 Cohen AF, Burggraaf J, van Gerven JM, e.a. The use of biomarkers in human pharmacology (phase I) studies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55: 55-74.
- 6 Morgan P, Van Der Graaf PH, Arrowsmith J, e.a. Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival. *Drug Discov Today* 2012; 17: 419-24.
- 7 Rupniak NMJ, Kramer MS. NK1 receptor antagonists for depression: Why a validated concept was abandoned. *J Affect Disord* 2017; 223: 121-5.
- 8 DeWilde KE, Levitch CF, Murrough JW, e.a. The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1345: 47-58.
- 9 Yavi M, Lee H, Henter ID, e.a. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health* 2022; 2: 9.
- 10 Yaden DB, Potash JB, Griffiths RR. Preparing for the bursting of the psychedelic hype bubble. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 943-4.
- 11 Noorani T, Martell J. New frontiers or a bursting bubble? Psychedelic therapy beyond the dichotomy. *Front Psychiatry* 2021; 12: 727050.