

De psychiatrische geneesmiddelontwikkeling: op naar het Rubiconmoment?

G. Jacobs

- Achtergrond** Recent nieuws uit het veld van de psychiatrische geneesmiddelontwikkeling wekt de hoop dat er in de komende jaren nieuwe farmacotherapieën beschikbaar zullen komen. Na een lange periode van stilstand zijn de ontwikkelingen rondom nieuwe stoffen zoals esketamine, xanomeline-trospium, MDMA, daridorexant en psilocybine zonder twijfel veelbelovend. Desondanks is er onvoldoende reden tot zelfgenoegzaamheid onder geneesmiddelontwikkelaars en psychiaters.
- Doel** Overzicht bieden van stand van zaken en knelpunten in de medicijnontwikkeling voor de psychiatrie en aangeven van mogelijke oplossingen.
- Methode** Bespreken van literatuur, voorbeelden en achtergronden van medicijnontwikkeling in de psychiatrie.
- Resultaten** Vergeleken met andere specialismen loopt de psychiatrie achter in termen van nieuwe medicijnen die zich richten op werkelijk nieuwe werkingsmechanismen, waardoor stagnatie steeds op de loer ligt. Dit heeft te maken met een beperkt pathofysiologisch inzicht in psychiatrische stoornissen, onvolledige farmacologische karakterisering van nieuwe geneesmiddelen, geneesmiddelregistratie op basis van fenomenologie, en de 'blockbusterstrategie' van de farmaceutische industrie.
- Conclusie** Verandering is alleen mogelijk als klinici, onderzoekers, geneesmiddelontwikkelaars en registratieautoriteiten zich bewust zijn van de mankementen in het huidige systeem, en constructief met elkaar in gesprek gaan over mogelijke, effectieve interventies om deze op te lossen.

De psychiatrische geneesmiddelontwikkeling is sinds een paar jaar weer spannend en dynamisch. Dit is broodnodig voor de psychiatrie na een lange periode van betrekkelijke stilstand met relatief weinig innovatie. Desondanks is er onvoldoende reden tot zelfgenoegzaamheid onder geneesmiddelontwikkelaars en psychiaters. Het blijft voornamelijk de vraag of de nieuwe ontwikkelingen zich zullen vertalen in daadwerkelijk betere behandelingen voor patiënten die momenteel geen of onvoldoende baat hebben bij geregistreerde psychofarmaca.

In dit artikel komen de volgende vragen aan bod: Wat zijn precies de nieuwste ontwikkelingen in het veld? Wat hebben we van de geneesmiddelontwikkeling in de afgelopen decennia geleerd? Hoe voorkómen we dat stagnatie van de psychiatrische geneesmiddelontwikkeling weer optreedt en wat zouden we anders moeten gaan doen in het komende decennium?

Recente ontwikkelingen

Actueel nieuws uit het veld van geneesmiddelontwikkeling wekt hoop dat er in de nabije toekomst meerdere nieuwe psychofarmaca beschikbaar zullen komen.

Nadat intranasale esketamine in 2021 op de Nederlandse markt is toegelaten, keurde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) in september 2024 de duale muscarinerge M_1/M_4 -acetylcholinereceptor (mAChR) agonist/antagonist xanomeline-trospium (KarXT) goed.¹ Dit middel is een combinatie van de centrale muscarinerge agonist xanomeline en de perifere muscarinerge blokker trospium. Daarmee staat voor het eerst in meer dan 70 jaar een nieuw farmacologisch mechanisme aan de basis van de behandeling van psychose.

Kort daarvoor besloot de FDA het serotonerge empathogeen 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDMA), oftewel ecstasy, voorlopig níet goed te keuren voor gebruik in combinatie met psychotherapie bij de behandeling van posttraumatische stressstoornis (PTSS).² Nooit eerder is de combinatie van een serotonerg middel met geprotocolleerde psychotherapie goedgekeurd, wat met MDMA een paradigmaverschuiving in de psychiatrie teweeg zou brengen. Dit besluit van de FDA werd in de media gebracht als mokerslag voor de geneesmiddelontwikkeling in de psychiatrie.³ Hoewel de teleurstelling begrijpelijk is, deed de FDA een redelijk verzoek tot aanvullend onderzoek om een

nieuwe aanvraag juist kansrijker te maken. Een tweede fase 3-studie wordt nodig geacht om het therapeutische effect van MDMA in de psychiatrische praktijk te bevestigen en de veiligheid verder in kaart te brengen. Doorgaans wordt een nieuw middel in een fase 3-studie vergeleken met een geregistreerd middel of placebo bij een relatief groot aantal patiënten (ca. 500 tot 3000) met het betreffende ziektebeeld. Tevens veelbelovend is de sinds 2022 goedgekeurde orexine/hypocretinereceptorantagonist daridorexant voor de behandeling van insomnie. Dit middel lijkt voordelen te hebben ten opzichte van benzodiazepinen en andere sedatieve hypnotica, omdat het de slaaparchitectuur minder verstoort, gebruikers de volgende ochtend minder vaak een kater ervaren en er vooralsnog geen aanwijzingen zijn voor risico op verslaving.⁴ Tot slot bevindt de serotonine 5-HT_{2A}-receptor (5-HT_{2AR})-agonist psilocybine zich momenteel in fase 3-onderzoek voor de behandeling van therapieresistente depressie.⁵ Hoewel het bereiken van een fase 3-studie geen garantie voor succes is en onverwachte bevindingen zich altijd nog kunnen voordoen, wordt deze mijlpaal in het algemeen als een betrouwbare voorspeller gezien voor toekomstige goedkeuring door de FDA.

Optimisme temperen

Ondanks deze ontwikkelingen dient het hervonden optimisme enigszins te worden ingedamd. In de periode 2011 tot 2021 keurde de FDA in totaal 12 nieuwe geneesmiddelen goed voor de behandeling van psychiatrische stoornissen, tegenover 50 voor de neurologie en 135 voor de oncologie.⁶ Onder de nieuwe psychiatrische middelen hadden er slechts 3 een nieuw werkingsmechanisme (lofexidine voor opiaatonttrekking, brexanolon voor postpartumdepressie en daridorexant voor insomnie), vergeleken met respectievelijk 12 en 31 in de neurologie en oncologie.⁶ De psychiatrie loopt dus duidelijk achter in het ontwikkelen van middelen met daadwerkelijk innovatieve werkingsmechanismen. Bovendien grijpen de meeste nieuwe stoffen in ontwikkeling aan op bekende werkingsmechanismen, of zijn ze afgeleid van geregistreerde middelen. Vergeleken met andere medisch specialismen zijn er dus betrekkelijk weinig daadwerkelijk nieuwe spelers. Dit wijst erop dat de ontwikkeling van psychofarmaca, ondanks de recente successen, het risico loopt binnen de afzienbare toekomst weer in het slop te raken.

Fundamentele uitdagingen

De oorzaken voor de ogenschijnlijk steeds terugkerende impasse in de psychiatrische geneesmiddelontwikkeling zijn multifactorieel.^{7,8} Desondanks kunnen deze grofweg in vier conceptuele kaders worden ingedeeld:

- beperkt pathofysiologisch inzicht in psychiatrische stoornissen;
- onvolledige farmacologische karakterisering van nieuwe geneesmiddelen;
- geneesmiddelregistratie op basis van fenomenologie;
- de ‘blockbusterstrategie’ van de farmaceutische industrie.

Beperkt pathofysiologisch inzicht

We hebben momenteel nog geen gedegen begrip van de pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan psychiatrische stoornissen. Binnen de geneesmiddelontwikkeling is dat een wezenlijk struikelblok, omdat nieuwe middelen in de regel falen wanneer onbekend is welk (patho)fysiologisch proces door een stof wordt beïnvloed.⁹

De casus van diabetes mellitus (DM) illustreert dat trefend. Hoewel zowel DM type 1 als 2 wordt gekenmerkt door hyperglykemie, is insuline ineffectief voor de behandeling van de meeste patiënten met DM type 2, terwijl patiënten met DM type 1 geen baat hebben bij metformine, de sulfonylurea, de dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers en/of glucagonachtig peptide-1 (GLP-1)-agonisten. Dit komt doordat de bij DM type 2 horende insulineresistentie pathofysiologisch niet aansluit bij de insulinedeficiëntie van DM type 1.

In de psychiatrische geneesmiddelontwikkeling koppelen men toch een geneesmiddel met een bepaald werkingsmechanisme aan een klinisch heterogene en op fenomenologie gebaseerde diagnostische categorie. Dit is vergelijkbaar met het behandelen van alle patiënten met hyperglykemie met óf insuline óf een van de eerdergenoemde diabetesmiddelen. Door deze aanpak in de psychiatrie is een gegeven psychofarmakon alleen effectief voor een subgroep van patiënten binnen een bepaalde diagnostische categorie die pathofysiologisch aansluit op de werking van het middel, terwijl de overige patiënten er in beperkte mate of helemaal geen baat bij hebben. Het gevolg hiervan is een verdunning van de werking van het middel op groepsniveau, wat leidt tot ogenschijnlijk uitblijven van gewenst therapeutisch effect.

De werkingsmechanismen van psychofarmaca worden tijdens de ontwikkeling dus niet nauwkeurig in verband gebracht met specifieke hersenprocessen bij patiënten met psychiatrische klachten. Het is bij depressie bijvoorbeeld niet ondenkbaar dat er ‘depressieve subtypes’ bestaan die baat kunnen hebben bij verschillende farmacologische mechanismen. Zo kunnen sommige subtypes vragen om langdurige versterking van serotonerge neurotransmissie door een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), een klassiek antidepressivum of een monoamineoxidaseremmer (MAO-I). Andere subtypes kunnen baat hebben bij een eenmalige glutamaatpiek, zoals bij ketamine, of juist profiteren van géén van beide of van een middel met een ander farmacologisch mechanisme of hebben baat bij een vorm van psychotherapie. Ook voor xanomeline-trospium is vooralsnog onduidelijk welke patiënten met psychose baat zullen hebben bij een versterking van cholinerge neurotransmissie ten opzichte van dopaminerge modulatie door de geregistreerde antipsychotica. Zolang men genoeg blijft nemen met een pathofysiologisch *black box*-model voor psychiatrische stoornissen waarbij de werking van psychofarmaca niet wordt gekoppeld aan pathofysiologische processen, zullen veel nieuwe geneesmiddelen blijven falen omdat ze simpel-

weg aan de verkeerde patiënten worden gegeven.⁸ Pas als men in staat blijkt om specifieke pathofysiologische processen te relateren aan klinische beelden enerzijds en farmacologische effecten anderzijds, kunnen we met recht spreken over *personalized* of *precision medicine*, omdat dan pas het 'juiste' middel aan de 'juiste' patiënt kan worden gegeven.

Gebrekkige farmacologische karakterisering

De klinische farmacologie van nieuwe psychofarmaca wordt doorgaans eerst bij gezonde proefpersonen onderzocht. Vervolgens wordt deze informatie gebruikt om bijvoorbeeld de dosis en het doseringsinterval in patiëntenstudies vast te stellen. Traditioneel gezien ligt de focus bij studies met gezonde proefpersonen op de bijwerkingen en de farmacokinetiek van het nieuwe middel. Hierdoor wordt er relatief weinig aandacht besteed aan de herseneffecten van het middel, oftewel hóé het middel werkt. Het argument hiervoor is dat biomarkers voor hersenprocessen bij gezonde proefpersonen over het algemeen niet relevant zouden zijn voor het desbetreffende ziektebeeld. Zo zouden ze niet voorspellend zijn voor therapeutische effecten of zouden ze niets te maken hebben met de subjectieve uitkomsten die de therapeutische effecten in de psychiatrie overwegend kenmerken.¹⁰

Wanneer het effect van geneesmiddelen op hersenprocessen niet wordt gemeten, kunnen doseringen in patiëntenstudies echter onjuist zijn omdat er gestuurd wordt op bijwerkingen in plaats van op farmacologisch effect. De ontwikkeling van een middel kan dan onterecht worden gestaakt omdat het bijwerkingen heeft door een te hoge dosering, of ten onrechte worden voortgezet met een te lage dosering omdat door bijwerkingen de vereiste receptorbezetting in de hersenen voor een gewenst farmacologisch effect niet wordt bereikt. In het eerste geval moet de dosering verlaagd worden, terwijl in het laatste geval de ontwikkeling juist stopgezet zou moeten worden.¹¹

De FDA-afkeuring van MDMA illustreert precies de relevantie van biomarkers voor geneesmiddeleffecten in de psychiatrie. De ontwikkelaar van MDMA had de FDA wellicht kunnen overtuigen door relevante biomarkers toe te passen. Hoewel het FDA-advies over de MDMA-aanvraag niet naar buiten is gebracht, is duidelijk dat de FDA niet overtuigd was van het geneesmiddeleffect. Dit had onder andere te maken met de kenmerkende subjectieve effecten van MDMA die ervoor zorgden dat deelnemers wisten wanneer ze géén placebo of wél MDMA kregen (zogenaamde functionele deblindering). Daarnaast bestonden er twijfels over de betrouwbaarheid van de toegepaste psychotherapie omdat onduidelijk was in hoeverre deze gestandaardiseerd was in de verschillende onderzoekscentra. Simplistisch gesteld zou MDMA een negatief emotioneel beladen, traumatisch geheugen 'neutraliseren'. Dat zou mogelijk zijn doordat MDMA niet alleen waakzaamheid en angst vermindert, maar ook het vertrouwen in de therapeut vergroot en de psychotherapie op zichzelf faciliteert.¹²

Vanuit mechanistisch perspectief kan dit worden verklaard door zogenaamde neuroplasticiteit als gevolg van de serotonerge werking van MDMA, wat vermoedelijk via de psychotherapie versterkt wordt door afgifte van het prosociale neuropeptide oxytocine. Hoewel onderdelen van dit mechanisme bij proefdieren zijn aangetoond, is dat niet overtuigend het geval bij mensen. Dit zorgde bij de FDA voor scepsis, ondanks een vermindering van PTSS-symptomen op de gevalideerde *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5)*. Met relevante biomarkers had de ontwikkelaar echter kunnen aantonen dat het veronderstelde geneesmiddeleffect van MDMA aanwezig was bij zowel gezonde proefpersonen als patiënten met PTSS, en daarnaast, dat een verandering in de betreffende biomarkers samenhang met klinische verbetering bij patiënten, al dan niet in combinatie met gestandaardiseerde psychotherapie. Informatieve biomarkers zijn echter vaak nog niet beschikbaar voor dergelijke effecten in de psychiatrie, wat ten dele ook het dilemma bij MDMA blootlegt. Geneesmiddel- en op pathofysiologie gerichte onderzoekers moeten daarom intensiever samenwerken in het komende decennium om zinvolle biomarkers te identificeren en te valideren. Dit zou een stevige basis voor de geneesmiddelontwikkeling in de psychiatrie leggen, omdat zodoende subjectieve ervaringen, de onderliggende betrokken hersenprocessen en de farmacologische effecten van geneesmiddelen aan elkaar gekoppeld kunnen worden.

Geneesmiddelregistratie op basis van fenomenologie

Registratieautoriteiten, zoals de FDA of de European Medicines Agency (EMA), keuren psychiatrische geneesmiddelen doorgaans goed op basis van de door hen geaccepteerde uitkomstmaten. Voorbeelden hiervan zijn (semi)gestructureerde vragenlijsten, zoals de *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)* bij depressie, of de *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* bij psychotische stoornissen. Deze instrumenten zijn gebaseerd op subjectieve rapportages door patiënten die voldoen aan bepaalde diagnostische criteria, en samen een diagnostische categorie zoals depressie of schizofrenie vormen.

Reïficatie

Deze aanpak impliceert ten onrechte dat diagnostische categorieën objectieveerbare, biologische entiteiten zijn, die zich van elkaar onderscheiden door een eigen, specifieke pathofysiologie. Hoewel de FDA en EMA de handicap van deze aanpak onderkennen, vereisen zij bij gebrek aan alternatieve uitkomstmaten bewijs voor therapeutische effecten op categorieniveau. Deze dynamiek heeft in de loop van de jaren geleid tot de onterechte overtuiging dat een nieuw psychofarmaca effectief is wanneer er sprake is van een therapeutisch effect binnen een bepaalde diagnostische categorie. Deze reïficatie, oftewel 'verdinglijking' van de op fenomenologie

gebaseerde diagnostische categorieën, staat de registratie van nieuwe psychofarmaca in de weg.

Die benadering is niet alleen beperkend omdat verondersteld wordt dat een bepaalde combinatie van klachten specifiek zou zijn voor een diagnostische categorie, maar leidt ook tot onterecht verabsoluteren en schijnzekerheid. Depressieve klachten komen immers ook niet alleen 'voor' bij patiënten met de diagnose depressieve stoornis volgens de DSM-5-criteria, maar zijn eerder het gevolg van een gestoorde, functionele stemmingsregulatie. Deze uit zich op een spectrum, van anderszins mentaal veerkrachtige personen die bijvoorbeeld verdrietig zijn na een teleurstellende ervaring aan de ene kant, tot patiënten met bijvoorbeeld een ernstige depressieve stoornis met psychotische kenmerken en suïcidaliteit, PTSS of persoonlijkheidsstoornissen, aan de andere kant.

Doorbreken reïficatie

Het doorbreken van deze verdinglijking is mogelijk door fenomenologische classificaties te combineren met alternatieven die zijn gebaseerd op fysiologische modellen van de hersenen en meetbaar gedrag. Het Research Domain Criteria (RDoC)-initiatief van het Amerikaanse National Institute of Mental Health (NIMH) zou hierbij als inspiratiebron kunnen gelden.^{13,14} Het RDoC-initiatief propageert het kenmerken en onderzoeken van psychopathologische verschijnselen over de diagnostische categorieën heen. Op basis van dit initiatief neemt men geen genoegen met alleen een vragenlijst als subjectieve uitkomstmaat, maar worden subjectieve symptomen aan onderliggende hersenprocessen gekoppeld, van macro naar micro op niveau van fysiologie, neurocircuits, moleculaire processen en genetica. Zodoende krijgt men inzicht in de hersenprocessen die samenhangen met psychopathologische verschijnselen, waardoor diagnostische categorieën voor geneesmiddelregistratie van secundair belang zijn. Geneesmiddeleffecten kunnen op deze wijze gekoppeld worden aan afwijkingen van hersenprocessen zoals de prikkelverwerking, en niet aan categorieën op basis van fenomenologie.

Nieuwe inzichten

De neurowetenschappen hebben de afgelopen twee decennia in belangrijke mate bijgedragen aan ons inzicht in de werking van de hersenen.¹⁵ Het is inmiddels mogelijk om elektrofysiologische signalen met eeg, of veranderingen in doorbloeding van specifieke neurocircuits op basis van fMRI, te koppelen aan psychiatrische symptomen enerzijds en geneesmiddeleffecten anderzijds.¹⁶ Daarnaast bieden smartphones en wearables de mogelijkheid om het effect van geneesmiddelen op bijvoorbeeld sociale interactie, fysieke activiteit en slaap buiten het onderzoekslab te meten.¹⁷ In tegenstelling tot de vorige generatie psychiaters, hersenwetenschappers en geneesmiddelontwikkelaars, die beperkt werden door betrekkelijk primitieve technologie, heeft

men tegenwoordig toegang tot moderne meetinstrumenten en analysemethoden.

Desalniettemin is het onwaarschijnlijk dat psychopathologische verschijnselen gereduceerd kunnen worden tot specifieke, absolute verstoringen van hersenprocessen. Hersenfunctie wordt immers beïnvloed door omgevingsfactoren en homeostatische veranderingen, en door diverse in- en externe stimuli met wisselende intensiteit en relatieve aantrekkingskracht, oftewel valentie. Zo richten mensen met een paniekstoornis of gegeneraliseerde angst hun aandacht gemiddeld meer dan gezonde leeftijdsgenoten selectief op potentieel bedreigende informatie uit de omgeving, of interpreteren zij betrekkelijk ongevaarlijke stimuli vanuit de omgeving en/of hun lichaam als mogelijk gevaarlijk of zelfs dodelijk.

Mechanistisch perspectief

Hoe dan ook, de tegenwoordig beschikbare meetmethoden kunnen de werking van geneesmiddelen in verband brengen met hersenfunctie, wat de ontwikkeling van psychofarmaca op basis van een mechanistisch, in plaats van een fenomenologisch, perspectief, mogelijk maakt. Door geneesmiddeleffecten te koppelen aan verstoringen van hersenprocessen in plaats van louter aan symptomen, zullen nieuwe behandelingen wellicht preciezer worden. Zo wordt bij patiënten die eerder trauma's doormaakten een verstoorde negatieve valentie als pathofysiologisch verschijnsel in verband gebracht met verhoogde waakzaamheid en wantrouwen tegenover anderen.¹⁸ Een dergelijke functionele verstoring in hersenfunctie is dus niet alleen relevant voor patiënten met PTSS, maar ook voor patiënten met borderlinepersoonlijkheidsstoornis en bepaalde angststoornissen. Een nieuw middel, gericht op een afwijkend fysiologisch proces in plaats van op een diagnostische categorie, kan op deze manier worden ontwikkeld voor meerdere ziektebeelden.

Geneesmiddelregistratie op basis van fenomenologie is daarom misplaatst, omdat deze haaks staat op de functioneel-dynamische principes van de biologie. Omdat de huidige registratie-eisen niet zozeer de werkzaamheid, maar eerder de veiligheid van geneesmiddelen op de markt garanderen, zullen de autoriteiten deze naar verwachting niet spontaan bijstellen. Het daarom aan de psychiatrie en de geneesmiddelontwikkelaars samen om ze te overtuigen van alternatieve registratieroutes, die op basis van data niet alleen veiligheid garanderen, maar ook leiden tot superieure behandeluitkomsten.

'Blockbusterstrategie'

De farmaceutische industrie jaagt doorgaans maximale winst op nieuwe geneesmiddelen na. In het verleden is men een aantal keer spectaculair succesvol geweest om van psychofarmaca blockbusterdrugs te maken. Denk hierbij bijvoorbeeld aan fluoxetine, venlafaxine of olanzapine. Dat houdt in dat een middel effectief is in een zo groot mogelijke patiëntengroep, zodat het maximale

aantal recepten kan worden uitgeschreven en het maximale aantal pillen wordt verkocht.

De autoriteiten houden deze dynamiek onbedoeld in stand, omdat men een therapeutisch effect ten behoeve van registratie binnen een diagnostische categorie onterecht gelijkstelt aan een effect binnen een bepaalde biologische entiteit. De geneesmiddelontwikkelaar heeft hierdoor geen prikkel om uit te zoeken hoe het werkingsmechanisme van een nieuw geneesmiddel aansluit op een bepaalde subgroep binnen een diagnostische classificatie, die wél een gedeelde pathofysiologie kan hebben. Immers, als dat succesvol zou zijn, zou het nieuwe middel slechts voor een fractie van de grotere groep patiënten worden goedgekeurd, met als gevolg minder inkomen.

De zuranolonasus is een sprekend recent voorbeeld van een mislukte blockbusterstrategie. Zuranolol is een neurosteroïde gerelateerd aan brexanolol, een stof die eerder werd goedgekeurd voor de behandeling van post-partumdepressie (PPD). Omdat de afzetmarkt voor PPD te beperkt was, besloot de farmaceut ook een registratie voor de behandeling van de ‘reguliere’ depressieve stoornis met zuranolol aan te vragen. Op zichzelf was dat al opmerkelijk, omdat zowel zuranolol als diens voorloper brexanolol op basis van de werking vrij specifiek zou moeten zijn voor PPD.¹⁹ Het is dus geen verrassing dat zuranolol ineffectief bleek voor depressie en de FDA de registratie afwees, waardoor het bedrijf genoodzaakt werd om significante bezuinigingen door te voeren.^{20,21}

Het is onwaarschijnlijk dat de autoriteiten hun eisen voor de registratie van nieuwe psychofarmaca op korte termijn zullen aanpassen. De industrie heeft echter wel de mogelijkheden én de medeverantwoordelijkheid om verandering in gang te zetten binnen de beperkingen van het huidige systeem. Zo zou men, in plaats van met één middel een zo groot mogelijke groep patiënten binnen een bepaalde diagnostische categorie te willen bereiken, meerdere middelen die aansluiten op een relevant pathofysiologisch proces, zoals verstoorde beloningsgevoeligheid of verminderde cognitieve flexibiliteit, als alternatief kunnen overwegen bij patiënten uit verschillende diagnostische categorieën. Het is

niet ondenkbaar dat men op die manier nóg grotere aantallen patiënten kan bereiken met een effectievere behandeling. Immers, veel patiënten zullen in de praktijk niet reageren op de blockbuster, en zullen gebruik ervan daarom weer staken. Maar dan moet men wel het blockbusterdenken radicaal loslaten.

De toekomst

Het zijn momenteel spannende tijden voor de ontwikkeling van nieuwe psychiatrische geneesmiddelen.²² Men lijkt echter niet in staat om zich aan oude gewoontes te onttrekken, waardoor welbekende valkuilen steeds gevaarlijk blijven. De psychiatrie dreigt hierdoor in de komende jaren opnieuw te stagneren. Door de successen van de afgelopen jaren en het optimisme dat het weer mogelijk is om echte innovatieve geneesmiddelen te ontwikkelen, is er een nieuwe energie ontstaan. Dit moet als impuls worden ervaren om het anders te gaan doen in het komende decennium. Verandering is echter alleen mogelijk als klinici, onderzoekers, geneesmiddelontwikkelaars en registratieautoriteiten zich bewust zijn van de tekortkomingen van het huidige systeem, en constructief met elkaar in gesprek gaan over mogelijke, effectieve interventies om deze aan te pakken.

Ondertussen valt niet meer uit te leggen dat we in 2025 nieuwe psychofarmaca nauwelijks anders ontwikkelen dan in de jaren 90 van de vorige eeuw. Immers, met geavanceerde meetmethoden kunnen we de pathofysiologie van psychiatrische stoornissen beter dan ooit ontrafelen en geneesmiddelen op basis van biomarkers gaan ontwikkelen. Tot slot hebben we een alternatief voor geneesmiddelregistratie op basis van louter fenomenologie, waardoor het blockbusterconcept is verworden tot een achterhaald en oneigenlijk verdienmodel voor de industrie. Het Rubiconmoment van de psychiatrie is daarom aanstaande, maar het blijft wel spannend of wij als psychiaters stoutmoedig genoeg zijn om deze over te steken.

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEUR

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

Correspondentie

Gabriël Jacobs (Gjacobs@chdr.nl).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-12-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(2):105-109