

Psychofarmaca zijn stoffen die gedrag beïnvloeden via een effect op het centraal zenuwstelsel, vooral de hersenen. Bekende voorbeelden zijn cafeïne, alcohol en nicotine, maar ook kalmerende middelen, middelen tegen depressie of psychose, en ritalin. Het brein bestaat voor het grootste deel uit hersencellen of neuronen die voortdurend signalen naar elkaar toesturen. Een stof die vanuit de bloedbaan bij die cellen komt, kan die signalering beïnvloeden door een chemische reactie aan te gaan met stoffen die zich al in de hersenen bevinden. Als een psychofarmacon ergens in de hersenen de signalering verandert, dan kan dat effect hebben in talloze andere delen van de hersenen die met dat eerste gebied in verbinding staan. Bepaalde delen van het brein staan in direct contact met het ruggenmerg, en van daaruit lopen weer verbindingen naar spieren, klieren en andere inwendige organen. Via de verbindingen tussen de hersenen en de spieren kan een stof invloed uitoefenen op het patroon van spieractiviteit, anders gezegd: het gedrag.

Natuurlijk kan gedrag ook op andere manieren door stoffen worden beïnvloed (zie kader 1.1). Dit is bijvoorbeeld het geval bij atropine, een stof die onder andere wordt toegediend als oogdruppel om de pupil te verwijden om de binnenkant van het oog beter te kunnen onderzoeken. Atropine veroorzaakt dan een tijdelijke blokkade van de pupilspier. Atropine kan ook via het bloed in de hersenen komen. Dit kan ertoe leiden dat mensen, soms met een dikke tong, sufheid of verwarring rapporteren. Maar als de hoeveelheid ingenomen atropine niet te hoog is, dan kan het resulteren in een opgewekt en rustig gevoel. Mede daarom wordt dit middel soms recreatief gebruikt.

**Kader 1.1 Pijltjesgif**

Tubocurarine is het werkzame bestanddeel van curare, het pijltjesgif dat sommige Zuid-Amerikaanse indianenstammen gebruiken voor de jacht op dieren. Het werkt verlamdend, want het blokkeert signalen van zenuwbanen uit het ruggenmerg naar de spieren. Een soortgelijke blokkade zou het ook in de hersenen kunnen bewerkstelligen, ware het niet dat het niet vanuit de bloedbaan in de hersenen kan komen.

Dat brengt ons bij het onderscheid tussen twee categorieën van psychofarmaca: genotsmiddelen en geneesmiddelen. Genotsmiddelen (drugs) dienen mensen zichzelf toe omdat de stof een belonend effect heeft, net zoals lekker eten, seks, drinken bij hevige dorst en gaan liggen bij hevige vermoeidheid dat kunnen hebben. Het belonend effect van de stof leidt ertoe dat de kans groot is dat deze bij een volgende gelegenheid opnieuw wordt toegediend. Of dit een minuut later gebeurt, of pas de volgende dag, is afhankelijk van factoren als de beschikbaarheid van de stof en de verzadiging in andere delen van de hersenen of het lichaam. Het eten kan nog zo lekker zijn, op een gegeven moment raakt de maag vol. Menig genotsmiddel heeft ook een sederende werking: afhankelijk van het individu, zal het slaapverwekkende effect na een bepaalde ingenomen hoeveelheid zo groot zijn dat het niet meer komt tot verdere inname. Stoffen die een sterk belonend effect hebben en globaal gezien weinig verzadiging teweegbrengen, zullen tot een hoge graad van herhaald zelf toedienen leiden. Is er sprake van een dergelijk herhaald zelf toedienen, dan spreken we over verslaving. Voorbeelden van verslavende stoffen zijn nicotine, cocaïne en heroïne.

De andere categorie wordt gevormd door de geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden gebruikt om problematisch gedrag af te zwakken, om te vormen, of anderszins bij te sturen. Gedrag wordt als problematisch beschouwd als het in de ogen van de persoon zelf of van zijn of haar omgeving leidt tot disfunctioneren. Voorbeelden van psychofarmaca als geneesmiddelen zijn de eerder genoemde kalmerende middelen, middelen tegen psychose of depressie, en ritalin.

### 1.1 INNAME

De meest voorkomende manier om psychofarmaca binnen te krijgen is via het voedsel. Vaak gaat het dan om eiwitten (proteïnen) die in het lichaam worden opgesplitst in aminozuren (dit zijn de essentiële aminozuren die het lichaam niet zelf aanmaakt). Die aminozuren kunnen zich vervolgens vanuit de bloedbaan naar de hersenen verplaatsen. Daar worden ze omgezet in neurotransmitters, stoffen die een cruciale rol spelen bij de signaaloverdracht tussen neuronen (zie hoofdstuk 4). Voorbeelden van neurotransmitters zijn dopamine en serotonine. Serotonine wordt in het brein aangemaakt uit het essentiële aminozuur tryptofaan. Producten met hoge concentraties tryptofaan zijn onder meer melk en sesamzaad.

Bij geneesmiddelen en genotsmiddelen denk je in het algemeen aan andere vormen van toediening. De meest gangbare en bekende manier is natuurlijk het pilletje. Dat is eigenlijk een omslachtige en trage methode. Voordat het werkzame bestanddeel van de stof in het bloed komt, moet het via de maag en andere organen. De maximale concentratie in het bloed wordt pas bereikt na enkele uren. Veel van het werkzame bestanddeel wordt op weg daar

naartoe afgebroken. Dat laatste geldt ook bij toediening via eten of drinken. De verschillen tussen stoffen wat betreft de snelheid waarmee via de maag een bepaalde concentratie in het bloed wordt bereikt zijn aanzienlijk. Zo gaat het bij alcohol, wat betreft de meetbare en de subjectief merkbare concentratie in het bloed, om een periode van een minuut of twintig. Daarentegen duurt het bij cafeïne, het werkzame bestanddeel van koffie, al gauw twee keer zo lang, en bij uiteenlopende psychiatrisch toegepaste geneesmiddelen doorgaans een of meer uren.

Er wordt aangenomen dat het begin van het effect van een stof in de hersenen parallel loopt aan het verloop van de concentratie in het bloed. Rechtstreeks injecteren of infuseren in het bloed gaat het snelst en is nog steeds de geprefereerde methode bij uiteenlopende toepassingen, zoals heroïnegebruik, of het opwekken van het roesje dat voorafgaat aan een algehele narcose. Roken, bijvoorbeeld van tabak, marihuana, cocaïne of heroïne, is een iets minder snelle manier om de bloedspiegel op te jagen en het effect in de hersenen te bewerkstelligen. Dit speelt ongetwijfeld een rol bij het verslavende karakter van op die wijze toegediende stoffen. Een nog iets minder snelle manier om de bloedspiegel te laten stijgen is opname via de neus, zoals doorgaans de gewoonte is bij cocaïne. Opname via de mond, zoals bij nicotinekauwgom, is al een stuk langzamer, en opname via de huid, zoals bij nicotinepleisters, extreem langzaam: de piekwaarde in het bloed wordt pas na een uur of vijf bereikt. Welke factoren hierbij meer precies een rol spelen wordt nader behandeld in paragraaf 5.5 over farmacokinetiek.

Het is mogelijk om in een tablet een medicijn op twee manieren te 'verpakken'. De eerste verpakking leidt tot de snelst mogelijk stijging in de bloedspiegel, tot een bepaalde maximale waarde. Die kan bijvoorbeeld na een uur worden bereikt, waarna de bloedspiegel binnen een uur of vier weer tot de helft is teruggezakt. Normaal moet, om dezelfde piekwaarde weer te herstellen, het medicijn opnieuw worden ingenomen. Dat leidt tot een nogal grillig patroon van pieken en dalen in de bloedspiegel. In de combinatie met de tweede verpakking is dat minder het geval. De tweede verpakking heeft als eigenschap dat het medicijn minder snel in het bloed komt, waardoor het mogelijk wordt om nadat via de eerste verpakking de piekwaarde is bereikt, een duurzamere (bijvoorbeeld over een uur of acht), meer constante bloedspiegel te realiseren. Een dergelijke *extended-release* formulering zorgt niet alleen voor meer constante bloedwaarden gedurende de dag, maar ook voor een gelijkmatiger verloop van effecten op het gedrag. Het *extended-release* principe wordt bijvoorbeeld toegepast bij stoornissen in de aandacht en impulscontrole. Een bijkomend voordeel is dat het middel alleen aan het begin van de dag hoeft te worden ingenomen en niet gedurende school- of werktijd. Daardoor kunnen bijvoorbeeld ouders beter erop toezien dat kinderen het middel op de juiste wijze gebruiken.

Een speciale klasse van stoffen wordt gevormd door de hormonen. Een hormoon is een stof die via de bloedbaan naar een ander deel van de hersenen

of het lichaam gaat en op die manier een signaal overbrengt. Dit proces verloopt een stuk trager, in de orde van seconden, dan de signalen tussen zenuwcellen die via neurotransmitters worden overgedragen (in de orde van tientallen milliseconden). Een voorbeeld van een hormoon is melatonine. Via de bloedbaan geeft melatonine signalen af aan het deel van de hersenen dat fungeert als een biologische klok (de suprachiasmatische kern). Melatonine kan ook als psychofarmakon worden gebruikt. Soms wordt het geslikt om de effecten van een jetlag te bekorten.

## 1.2 DOSERING

Hoeveel moet je van een stof innemen om een bepaald effect te bereiken? Laten we als voorbeeld kijken naar cafeïne. Een veelal gewenst effect van cafeïne is een toegenomen vermogen om de aandacht op relevante gebeurtenissen gericht te houden. Denk bijvoorbeeld aan het proeflezen van een manuscript, waarbij je heel systematisch en secuur incidentele spelfouten moet opsporen. Bij dit soort taken heeft cafeïne een gunstig effect. Maar over wat voor dosering hebben we het dan? Het gewenste effect blijkt al op te treden bij een dosering van 0,5 mg/kg, ofwel een bescheiden kopje koffie voor iemand van 70 kg. Nog opvallender is dat bij doseringen oplopend tot 2,5 mg/kg, ofwel 5 kopjes koffie in één keer, het gunstige effect niet te onderscheiden is van dat van de laagste dosering. Bij een relatief geringe toename in de dosering (van nul naar een half kopje) is er dus al een merkbaar effect: cafeïne is behoorlijk potent. Tegelijkertijd is het maximale effect heel snel bereikt: zelfs met een vijfvoudige dosering wordt het effect niet groter. Daarmee is cafeïne ook een weinig doelmatige stof (*efficacious*). Een meer technische manier om de relatie tussen dosering en het optreden van bepaalde effecten weer te geven is de dosis-responscurve (zie paragraaf 5.1).

Een ander alledaags voorbeeld is alcohol. Voor alcohol is er in Nederland een wettelijke limiet voor verkeersdeelname van 0,5 milligram per milliliter, ofwel 0,5 promille bloed-alcoholconcentratie (BAC). De bloed-cafeïneconcentratie (BCC) waar we het eerder over hadden, bedroeg voor de laagste maar al wel effectieve dosering nog geen 1 microgram per milliliter, meer dan vijfhonderd keer zo weinig als voor de legale alcohollimiet. Ook al gaan we ervan uit dat ook bij twee- of driemaal lagere BAC-waarden er nog merkbare effecten van alcohol zijn op het reactie- en detectievermogen, dan nog zijn de daarvoor noodzakelijk BCC's honderden keren lager. Globaal correspondeert dit met het gegeven dat iemand van 70 kilogram toch wel gauw 5 tot 10 gram alcohol binnen een minuut of twintig moet consumeren om merkbare gedragseffecten te produceren; voor cafeïne liggen deze waarden eerder in de buurt van de 50 tot 100 milligram. Cafeïne is in die zin dus veel potenter. Maar wat uiteindelijk relevanter is, is hoeveel moeite het iemand relatief kost om nog maar eens een kopje koffie dan wel nog maar eens een glas bier te

nuttigen. Naarmate dit laatste makkelijker wordt, vermindert het effectieve verschil in potentie tussen de twee stoffen. Meer in het algemeen gaat het om de prijs die betaald of de moeite die gedaan moet worden om de dosis te verhogen of een nieuwe dosering te realiseren in relatie tot het gewenste effect. Hoeveel wil iemand roken voor een bepaalde hoeveelheid nicotine, en hoeveel vocht innemen voor een bepaalde dosis alcohol? Wat dat betreft zijn tabletten makkelijker: de dosis die in een tablet kan worden verwerkt, wordt praktisch gezien alleen begrensd door de mogelijkheid van ongewenste bijwerkingen, het onderwerp van de volgende paragraaf.

### 1.3 BIJWERKINGEN EN THERAPEUTISCH VENSTER

Potentie en doelmatigheid kunnen niet los worden gezien van de ongewenste bijwerkingen van bepaalde doseringen. Alcohol is een goed voorbeeld. Relatief lage doseringen (BAC 0,05 tot 0,1%) leiden tot een opgewekte stemming en een bescheiden gedragsmatige ontremming die in het algemeen als prettig wordt ervaren en sociale interactie bevordert. Laten we de BAC verder oplopen, dan krijgen andere effecten de overhand: vervormde waarneming, gebrekkige motorische coördinatie (in het bijzonder de dikke tong) en in veel gevallen uitgesproken slaperigheid. Bij welke dosering de balans precies doorslaat van positieve naar negatieve effecten verschilt van individu tot individu. In principe is het mogelijk om voor ieder individu een optimale BAC te bepalen en uit te rekenen welk inname regime moet worden gehanteerd om dit BAC-niveau over een bepaalde periode te handhaven. In de dagelijkse praktijk zal dit vaak niet zo werken: de belonende werking van de positieve effecten is vaak dermate dat onmiddellijk tot herhaling van de inname wordt overgegaan. Verder moet worden bedacht dat de mate waarin relatief lage doseringen leiden tot effecten die als positief worden beschouwd, afhankelijk is van de context. Een voorbeeld hiervan betreft een BAC van ongeveer 0,05%. Tijdens een gezamenlijk borreluurtje zal zo'n BAC overwegend positieve effecten hebben. Als het gaat om alledaagse bezigheden zoals het besturen van een auto, ligt dat anders. Gemiddeld leidt een BAC van 0,05% tot een stevige reductie van de reactiesnelheid en van het vermogen om onverwachte gebeurtenissen te detecteren.

Een echt serieuze zaak is de afweging tussen gewenste en ongewenste effecten in het geval van geneesmiddelen. Kinderen en volwassenen die problemen hebben met het concentreren van aandacht en het onderdrukken van impulsen, zoals in het *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*-syndroom (ADHD), worden meestal behandeld met stimulerende middelen, in feite een onschuldige vorm van 'pep' of 'speed'. Deze middelen hebben minimaal twee potentiële bijwerkingen: ze remmen de eetlust en ze leiden tot inslaapproblemen. In principe geldt: hoe hoger de dosering, hoe intenser de bijwerkingen. Tot op zekere hoogte geldt een dergelijke relatie ook voor de ge-

wenste effecten, ofschoon het niet geheel valt uit te sluiten dat sommige gewenste effecten in hun tegendeel verkeren als de dosering nog verder wordt verhoogd. Al deze overwegingen bij elkaar, samen met de jarenlange ervaring van talloze clinici, heeft geleid tot een behandelingspraktijk waarin een specifiek therapeutisch venster voor deze middelen wordt gehanteerd. Dit venster wordt begrensd door een laagste dosering die de gemiddelde ondergrens vormt voor het waarnemen van enig gewenst effect. De grens aan de andere kant is een hogere dosering die (opnieuw: gemiddeld) leidt tot een onaanvaardbaar niveau van bijwerkingen. Hoe ruimer het therapeutisch venster van een stof, hoe beter de stof geschikt is voor de behandeling van een symptoom of syndroom. Bijvoorbeeld, voor het bekendste en meest gebruikte middel bij ADHD, methylfenidaat (ritalin), strekt het gemiddelde therapeutische venster zich uit van circa 0,4 tot 0,8 mg/kg. Dat correspondeert met 16 tot 32 milligram voor een kind van 40 kilogram. Bij een dosering lager dan 0,4 mg/kg is er gemiddeld te weinig gewenst effect. Bij een dosering hoger dan 0,8 mg/kg worden ongewenste effecten als slechte eetlust en inslaapproblemen gemiddeld te sterk.

#### 1.4 TITREREN EN TOLERANTIE

Het instellen van de optimale dosering noem je ook wel titreren. Bij methylfenidaat gaat het om een titratie van het onmiddellijke, acute effect. Bij de meeste psychoactieve geneesmiddelen wordt het gewenste effect echter pas verkregen na chronische toediening, doorgaans van twee tot zes weken. In principe betekent dit dat een eerste dosering vaak weken lang moet worden toegediend voordat de balans van gewenste en ongewenste effecten kan worden opgemaakt. Is deze niet bevredigend, dan begint in principe een nieuwe periode van luttele weken chronische toediening, waarna het eindresultaat ook weer positief of negatief kan zijn. Een dergelijke situatie is nog eens extra problematisch als uiteindelijk moet worden geconcludeerd dat er geen enkele dosering van het middel te vinden is die een aanvaardbaar resultaat oplevert, iets wat nog altijd bij 20 tot 40% van psychiatrische patiënten het geval is; dan kan de hele titratieperiode weer opnieuw beginnen met een ander middel.

Een belangrijke bijkomstigheid in het titratieproces is het mogelijke optreden van tolerantie: het afnemen van een gewenst of ongewenst effect bij chronische toediening van een stof. Om allerlei redenen kan het zijn alsof het brein of de rest van het lichaam steeds minder gevoelig wordt voor een stof als deze chronisch (bijvoorbeeld weken achter elkaar dag in dag uit) wordt toegediend. Een probate manier om het afnemende effect tegen te gaan is het opheffen van de dosering, maar dat heeft vanzelfsprekend ook nadelen. Een dergelijke keten van gebeurtenissen zien we nogal eens bij bepaalde vormen van verslavingsgedrag, bijvoorbeeld in relatie tot heroïne (zie paragraaf 5.6).

## 1.5 ONDERZOEK NAAR DE WERKING VAN PSYCHOFARMACA

Met wetenschappelijk onderzoek wordt geprobeerd verschijnselen te verklaren en voorspelbaar te maken. Bij psychofarmacologisch onderzoek is dit maar ten dele het geval. Vaak is daar de inzet immers om vast te stellen of een middel bij een bepaalde groep patiënten het gewenste effect heeft, zonder dat daarmee wordt verklaard waarom het dat effect heeft. Het resultaat van dergelijk onderzoek is een uitspraak over de kans dat het middel bij een willekeurige nieuwe patiënt het gewenste effect zal hebben (dat is dan de voorspelling). Dit soort onderzoek vormt echter de laatste fase in de ontwikkeling van een geneesmiddel. Deze fase wordt altijd voorafgegaan door een preklinische fase, waarin verklarend onderzoek juist wel degelijk noodzakelijk is. Denk bijvoorbeeld aan een verslavende stof: als we kunnen verklaren hoe het belonende effect van die stof in de hersenen tot stand komt, hebben we een aanknopingspunt voor mogelijke interventie. Voor verslavende stoffen als heroïne en nicotine geldt dat in de loop der tijd duidelijk is geworden dat hun belonende effect afhangt van de reactie van deze stoffen met verschillende soorten eiwitten in de hersenen. Interventiestrategieën hebben vervolgens gebruikgemaakt van deze verklaringen door andere stoffen toe te passen die ook reageren met die eiwitten en daardoor de mogelijkheid voor reacties met heroïne of nicotine verkleinen. Een ander voorbeeld is een geneesmiddel dat naast het gewenste effect ongewenste bijwerkingen oplevert. Een verklaring hiervoor in termen van verschillende eiwitten is een eerste stap in het vinden van een alternatief middel dat wel reageert met het ene eiwit (voor het gewenste effect) maar niet met het andere. Volgens menig expert staat verklarend psychofarmacologisch onderzoek nog in de kinderschoenen. In 2008 verscheen in het gezaghebbende *American Journal of Psychiatry* een redactioneel commentaar bij een artikel over mogelijke nieuwe geneesmiddelen voor de aandoening schizofrenie. In dit commentaar staat letterlijk dat 'the tide may be turning and (...) rational drug development may have arrived in psychiatry' (*American Journal of Psychiatry*, 165, p. 931). Met de rationele ontwikkeling van geneesmiddelen wordt bedoeld dat de laatste fasen van klinisch onderzoek zijn gebaseerd op de resultaten van eerder verklarend preklinisch onderzoek. Dat is vrij nieuw in de psychofarmacologie. Veel van de huidige toepassingen van psychofarmaca als geneesmiddelen berusten op toevallige observaties van effecten van deze stoffen op het gedrag, terwijl die stoffen in beginsel heel ergens anders voor waren bedoeld.

### *Placebocontrole*

Hoe dient psychofarmacologisch onderzoek, al dan niet verklarend, te worden uitgevoerd? Een eerste belangrijk aspect is de placebocontrole. Als een middel, acuut of na chronische toediening, een bepaald effect blijkt te hebben, rest altijd de vraag of dat komt door het middel zelf, of door het toedie-

nen van wat voor stof dan ook, of dat het gewoonweg spontaan is opgetreden. Dit is het geval in een zogenaamde open label studie: het middel wordt, voor alles en iedereen zichtbaar, toegediend aan een groep patiënten, en na verloop van tijd wordt gekeken of het gewenste effect is bereikt. Als dit het geval is, dan wordt geconcludeerd dat dit mogelijk het gevolg is van de stof; als het niet zo is, dan wordt geconcludeerd dat toepassing van de stof hoe dan ook geen zin heeft. Een open label studie met een positief resultaat zal echter altijd moeten worden gevolgd door een placebogecontroleerde studie. Hierin worden twee groepen patiënten vergeleken (of één groep in twee condities). In één groep of conditie krijgen de patiënten het middel, in de andere een placebo. De placeboconditie is dusdanig geconstrueerd dat er voor de patiënt en voor degene die het onderzoek uitvoert geen enkele manier is om die placeboconditie te onderscheiden van de conditie met het middel. De hele gang van zaken is in beide condities dus exact hetzelfde, inclusief de toediening van (bijvoorbeeld) een tablet, waarvan patiënt noch proefleider weten wat erin zit. De procedure is daarmee naast placebogecontroleerd dubbelblind. Dat is belangrijk, want verschillen tussen condities en verwachting bij patiënt of proefleider ten aanzien van het effect van de toediening kunnen makkelijk leiden tot verschillen in uitkomst. In een onderzoek uit 1992 van de Canadese onderzoekers Fillmore en Vogel-Sprott werd gezonde vrijwilligers wijsgemaakt dat ze cafeïnehoudende koffie te drinken kregen, terwijl de koffie in werkelijkheid geen cafeïne bevatte. Daarna deden de proefpersonen een taakje waarbij ze een bewegende stip op een computerscherm moesten volgen door met een computermuis te bewegen. Dat deden de proefpersonen veel beter als ze niet alleen dachten dat ze cafeïne hadden ingenomen, maar ook ervan uitgingen dat cafeïne in het algemeen prestaties op zulke taken verbetert. Proefpersonen wie verteld was dat cafeïne de prestatie op zo'n taak juist verslechtert, presteerden ook slechter dan proefpersonen die helemaal niets hadden gedronken of geen verwachting hadden over het effect.

In een placebogecontroleerd, dubbelblind experiment zijn vervolgens verschillende uitkomsten mogelijk. Als binnen een groep patiënten voldoende systematisch het effect van toediening sterker is voor de conditie met het middel dan voor de conditie met een placebo, dan is de conclusie dat een deel van het effect van de toediening van het middel inderdaad aan het middel zelf toe te schrijven is, en niet aan een toediening van wat dan ook, of aan een effect dat ook op zou treden als er helemaal niets zou worden toegediend. Een andere mogelijke uitkomst is dat het middel weliswaar het verwachte effect heeft, maar dat dat effect even groot is in de placeboconditie. De conclusie is dan dat het effect niet specifiek aan het middel is toe te schrijven, maar evengoed kan worden bewerkstelligd met een neppil. Het zou goed kunnen dat er in dat geval sprake is van een echt placebo-effect: in beide condities heeft de patiënt immers de verwachting dat er mogelijk een werkzame stof wordt toegediend.

*Werkt het middel alleen maar goed?*

Het laatste stadium in de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel betreft doorgaans een grootschalige, dubbelblinde vergelijking tussen twee groepen patiënten, waarvan er een het middel en de andere een placebo krijgt toegediend, eenmalig dan wel gedurende langere tijd. Na de periode van toediening worden alle patiënten beoordeeld op klinisch of anderszins relevante parameters. Daaruit kan blijken dat patiënten die het middel hebben gekregen beter scoren dan de patiënten die een placebo kregen. Blijkt hieruit nu onomstotelijk dat die betere scores zuiver toe te schrijven zijn aan de werkzaamheid van het middel? Niet per se, want er kan nog iets anders aan de hand zijn. Als er geen bijzondere voorzorgsmaatregelen zijn genomen, dan is het mogelijk dat de groepen het verschil ook zouden hebben laten zien als er helemaal niets zou zijn toegediend. Om maar een extreem voorbeeld te noemen: als de placebogroep is gerekruteerd in één bepaald ziekenhuis in een omgeving waar veel oudere mensen wonen en de groep die het middel krijgt in een ander met juist veel jongeren in de omgeving, dan kan een verschil in klinische uitkomst worden veroorzaakt door verschillen tussen de populaties waaruit de steekproeven zijn genomen. De jongere groep zou bijvoorbeeld van zichzelf al minder ernstige symptomatologie kunnen hebben dan de oudere. Om dit soort vertekende resultaten te voorkomen moeten de steekproeven zo goed mogelijk gebalanceerd zijn. Dat komt er op neer dat ze, in elk geval gemiddeld genomen, niet noemenswaardig verschillen op elke mogelijke relevante parameter. Voorbeelden van dergelijke parameters zijn: leeftijd, opleiding, geslacht, nationaliteit en etnische afkomst, maar ook ernst van de symptomatologie voor de behandeling.

Daarnaast is het van belang dat de steekproeven representatief zijn voor de gehele populatie van patiënten waarvoor het potentiële geneesmiddel is bedoeld. Gegeven deze totale populatie moeten de steekproeven daarom zoveel mogelijk *at random* (aselect) zijn samengesteld, dat wil zeggen dat ze zo zijn samengesteld dat voor iedere parameter (bijvoorbeeld leeftijd) de frequentie waarmee een bepaalde waarde voorkomt representatief is voor de gehele populatie. Indien nationaliteit of etnische afkomst bij dit soort *clinical trials* een rol speelt, wordt vaak samengewerkt door ziekenhuizen uit uiteenlopende landen. Dat gaat weer hand in hand met de deelname van in totaal vaak honderden patiënten. Dergelijke grote aantallen bewerkstelligen vanzelf een aselect karakter van de steekproef.

Ook al zijn de steekproeven zoveel mogelijk gebalanceerd, er zijn toch altijd factoren die niet te voorzien waren maar wel een effect op de klinische uitkomst kunnen hebben. In veel gevallen is het mogelijk om hierop zicht te krijgen via een baselinemeting: alle deelnemers worden gescoord op de relevante klinische parameters voordat de behandeling (met middel dan wel placebo) begint. Op die manier wordt zichtbaar of er a priori al klinische verschillen tussen de twee groepen zijn. Ook kunnen de baselinewaarden wor-

den gebruikt om de latere klinische uitkomst te corrigeren voor a priori verschillen. Een simpele manier om dit te doen is de scores na behandeling uit te drukken als verandering (bijvoorbeeld percentueel) ten opzichte van de baselinewaarde.

Als een middel tot voldoende verbetering leidt op de klinische parameters en de bijwerkingen binnen de perken blijven, dan kan het als geneesmiddel op de markt worden gebracht en worden voorgeschreven. Vanaf dat moment kan er nog veel misgaan. Dit komt veelal naar buiten in de vorm van anekdotes over onaangename ervaringen of problematische gedragingen die worden geassocieerd met het gebruik van de stof. Dit varieert van zeer ernstige bijwerkingen als agressief of suïcidaal gedrag tot angstaanvallen of hevige lethargie. Een recent voorbeeld is beschreven bij mensen met de ziekte van Parkinson die stoffen kregen voorgeschreven die de signaaloverdracht via de neurotransmitter dopamine stimuleren. Een aantal van deze mensen vertoonde na verloop van tijd intens impulsief gedrag, zoals het lukraak aanschaffen van peperdure producten, of een gokverslaving, zonder dat deze tendensen ook maar enigszins merkbaar waren voor het begin van het medicatiegebruik.

Of dit soort anekdotes en observaties consequenties heeft, is afhankelijk van verschillende overwegingen. De eerste is een statistische: in hoeverre is de bijwerking, want daarover hebben we het, werkelijk geassocieerd met het gebruik van het geneesmiddel? Om die vraag goed te kunnen beantwoorden moet de bijwerking worden gekwantificeerd. Vervolgens moet het optreden ervan worden geanalyseerd in termen van waarschijnlijkheid (zie kader 1.2). Een tweede overweging betreft de ernst van de bijwerking. Bijvoorbeeld, rimonabant is een aantal jaren gebruikt als een via de hersenen werkend middel tegen zwaarlijvigheid. In een groep van meer dan duizend patiënten waarin deze toepassing werd onderzocht, waren er meer zelfmoordpogingen of -gedachten dan bij een vergelijkbare groep die rimonabant niet gebruikte. Het verschil was echter niet statistisch betrouwbaar. Toch besloot de Amerikaanse overheid in 2007 om de toestemming voor het voorschrijven van rimonabant op te schorten in afwachting van nader onderzoek. De Europese Unie besloot niet veel later dat het middel ook in Europa uit de handel moest worden genomen.

**Kader 1.2 Hoe waarschijnlijk is de bijwerking: de odds-ratio**

Stel, we kijken naar een groep van 100 patiënten die al enige tijd dopamine gebruiken en een andere groep uit dezelfde patiëntenpopulatie die niet deze behandeling ondergaat. Beide groepen kunnen dan vergelijkend worden gescoord op impulsief gedrag. Een veel gebruikte manier om dat te doen is elke patiënt volgens een bepaald criterium te karakteriseren als impulsief of niet-impulsief. Stel dat volgens dit criterium 25 mensen uit de dopaminegroep en 20 uit de andere

groep impulsief zijn. De 'odds-ratio'  $((25 \cdot 80) / (75 \cdot 20))$  is dan 1,33. Als de verhoudingen in beide groepen gelijk waren geweest, was de odds-ratio 1 geweest. Bij de 25/75 versus 20/80 verhouding is de kans dat iemand uit de dopaminegroep niet impulsief is, of dat iemand uit de andere groep juist wel impulsief is, beduidend groter dan 5%. In dat geval zal het verband in het algemeen niet als statistisch betekenisvol worden gezien: de relatie tussen dopaminestimulatie en impulsief gedrag is onvoldoende systematisch om van een werkelijk verband te kunnen spreken.

## 1.6 PREKLINISCH EN KLINISCH ONDERZOEK

In het klinische onderzoek naar een geneesmiddel worden meestal drie fasen onderscheiden. In fase 1 wordt bij een kleine groep gezonde vrijwilligers onderzocht welke doseringen goed worden verdragen. Dit gebeurt via een titratieproces, waarin wordt begonnen met minieme doses die langzaam kunnen worden opgevoerd (zie paragraaf 1.4). Tijdens dit proces worden allerlei lichamelijke processen in de gaten gehouden, van hartslag en bloeddruk tot ademhaling en spiertrekkingen, alsmede de meer subjectieve ervaring van de proefpersoon.

Als het fase-1-onderzoek veilige doseringen heeft opgeleverd, dan wordt in fase 2 de mogelijke therapeutische werking onderzocht bij een relatief kleine groep patiënten met de aandoening waarvoor het middel is bedoeld. Hierbij wordt een dubbelblind, placebogecontroleerd design gebruikt en vaak meer dan één (veilige) dosering van de stof. Ook heeft het soms de voorkeur om een 'actieve placebo' te gebruiken om de dubbelblindheid beter te garanderen. Als het nieuwe potentiële geneesmiddel bijvoorbeeld een versuffende bijwerking heeft die de patiënt bewust kan ervaren, dan kan als actieve placebo een andere stof worden gebruikt die eveneens versuffend werkt, maar waarvan wordt aangenomen dat die niet hetzelfde therapeutische effect heeft. Een variant hierop betreft het toevoegen van een conditie met een al bestaand geneesmiddel voor dezelfde aandoening, als dat er is. Vaak eisen de registratieautoriteiten dat een nieuw middel niet alleen veilig is, maar ook beter werkt dan reeds bestaande middelen.

Dit aspect keert doorgaans terug in fase 3. Als de stof in fase 2 inderdaad beter werkt dan het placebo, dan moet dit vervolgens worden bevestigd in nieuwe dubbelblinde, placebogecontroleerde studies, maar nu onder groepen van duizenden patiënten, liefst in verschillende landen. Er moeten minimaal twee onafhankelijke onderzoeken plaatsvinden. Dit zijn de fase-3-clinical trials. Geschat wordt dat de gemiddelde duur van fase-3-onderzoek 3,5 jaar is en de gemiddelde kosten 30 miljoen euro (zie kader 1.3).

**Kader 1.3 Wie moet fase-3-onderzoek uitvoeren?**

De enorm hoge kosten van fase-3-onderzoek komen normaal gesproken voor rekening van het farmaceutische bedrijf dat het middel heeft ontwikkeld. In relatie daartoe rijst de vraag wie dat fase-3-onderzoek moet uitvoeren. De farmaceutische industrie gebruikt onder meer het argument dat 'onafhankelijke onderzoekers' (bijvoorbeeld van universiteiten en andere onderzoeksinstellingen van of gelieerd aan de overheid) niet genoeg geld hebben om dergelijke studies volgens de regelen der kunst uit te voeren. Daar staat tegenover dat als het bedrijf de studie zelf uitvoert, de onafhankelijkheid van het onderzoek makkelijk in het geding komt. Een tussenoplossing zou zijn om de studie toch door onafhankelijke onderzoekers uit te laten voeren, maar dan gefinancierd door de industrie. De controle op de kwaliteit van het onderzoek zou dan in handen kunnen worden gelegd van instanties die uiteindelijk moeten beoordelen of het middel inderdaad kan worden toegelaten voor regulier gebruik, zoals het Nederlandse College voor Beoordeling van Geneesmiddelen, of de Amerikaanse Food and Drug Administration.

Voordat een potentieel geneesmiddel de klinische fasen ingaat, is daarnaar vaak jarenlang preklinisch onderzoek gedaan. Dit kan met behulp van diermodellen, waarin de genen, of de hersenen, of alleen het gedrag van dieren zodanig wordt gemanipuleerd dat er een nabootsing van een menselijke pathologische conditie ontstaat. Voor de hersenen is dit een moeilijke zaak. Om praktische en ethische redenen worden hiervoor vooral knaagdieren (ratten en muizen) gebruikt. Er is sprake van een behoorlijke overlap tussen de biochemische aspecten van de hersenfunctie (neurotransmitters en dergelijke) van mensen en knaagdieren, maar de organisatie van hun brein is nogal verschillend. Dit betreft vooral de frontale cortex (zie hoofdstuk 2).

De gevolgen van die verschillen zie je bijvoorbeeld bij het gepotentieerde schrikreflex paradigma. Een rat wordt geleerd dat als er een lampje aangaat, hij een vervelende elektrische schok kan krijgen. Vervolgens wordt het dier in de testfase met een hard geluid aan het schrikken gemaakt in een conditie waarin het lampje aan is en in een conditie waarin het lampje uit is. Het blijkt dat ratten in de licht-aan-conditie harder schrikken dan in de licht-uit-conditie. De interpretatie is dat het dier heeft geleerd om bang te zijn als het licht aan is door de eerder toegediende elektrische schokken: bange dieren schrikken harder, oftewel de schrikreflex is gepotentieerd. Deze potentiatie wordt gebruikt als model van angst, en de mate van potentiatie als een maat voor de hoeveelheid angst. Een stof als diazepam (valium) wordt bij mensen voorgeschreven als angstremmer. En inderdaad, diazepam vermindert de potentiatie van de schrikreflex bij ratten. Ook gezonde mensen schrikken harder als ze bang zijn, en potentiatie van de schrikreflex is ook bij mensen heel gemakkelijk op te wekken. Die potentiatie wordt bij mensen echter veel minder consistent onderdrukt door diazepam; dat lukt alleen onder speciale omstandigheden. Deze omstandigheden doen sterk denken

aan wat er aan de hand is bij gegeneraliseerde angst, waarbij specifieke signalen voor dreiging (lampje aan of uit) geen rol spelen. In de klinische praktijk blijkt het ook juist alleen deze vorm van angst te zijn waarop stoffen als diazepam een gewenst effect hebben. Zo kan onderzoek bij gezonde vrijwilligers al een indruk geven van hoe goed of hoe slecht het dieronderzoek naar de kliniek kan worden vertaald. Dit laatste is vooral nuttig als het gaat om nieuwe stoffen.

Ook preklinisch onderzoek onder patiënten komt voor. Een van de doelen daarvan is om uit te vinden wat er nu precies in de hersenen gebeurt onder invloed van een bij die patiënten werkzame stof. Als dat eenmaal duidelijk is, is er een aanknopingspunt voor het zoeken naar alternatieve stoffen die minder bijwerkingen hebben, of wel werken bij de deelgroep van patiënten bij wie het bestaande middel geen effect heeft.

Nu er een globaal beeld is geschetst van wat er zoal komt kijken in en rond psychofarmaca, is het tijd om gedetailleerder in te gaan op de neurobiologische basis voor de werkzaamheid van psychofarmaca.