



Interview met prof.dr. A.J.M. Loonen

U bent hoogleraar aan de afdeling Farmacie in Groningen met de leeropdracht 'Farmacotherapie bij psychiatrische patiënten'. Hoe vult u dat in de praktijk in?

Het is mijn missie om aankomende en praktiserende apothekers beter uit te rusten voor farmaceutische hulpverlening aan mensen met een psychische stoornis. Volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo) zijn ook apothekers op dit moment hulpverlener en ik probeer hen op weg te helpen om dit op een zinvolle wijze in te vullen. Een belangrijk probleem is dat apothekers soms onvoldoende zicht hebben op de wijze waarop zij een bijdrage kunnen leveren aan het verhogen van de kwaliteit van de farmacotherapie van psychiatrische patiënten. Zij kennen het veld daarvoor niet goed genoeg en weten niet voldoende hoe zij de voorschrijver zinvol kunnen ondersteunen. Dat levert over en weer wel eens irritatie op. Wanneer wel contact tussen de apotheek en de behandelaar wordt gelegd, blijkt dat vaak een heel constructief samenwerkingsverband op te leveren.

Ik geef college over de klinisch-farmacologische eigenschappen en het toepassen van psychofarmaca, maar

'Functionele farmacotherapie wordt ontmoedigd door de overheid en kwaliteitsbewakers'

ook over de organisatie van de zorg in de geestelijke gezondheidszorg (ggz) en over de rol die openbare apothekers kunnen spelen bij het verbeteren van deze zorg. Ik maak daarbij verschil tussen drie categorieën psychiatrische patiënten: 1 mensen met relatief lichte psychiatrische problemen bij wie te omvangrijk of te langdurig gebruik van psychofarmaca moet worden vermeden; 2 mensen met serieuze psychiatrische problemen bij wie psychofarmaca doelgericht en op veilige wijze moeten worden ingezet en 3 mensen met ernstige psychiatrische ziekten bij wie vooral het bestrijden van polyfarmacie en het detecteren van lichamelijke complicaties centraal staat. Daarnaast wordt geoefend in het opstellen van een farmaceutisch behandelplan voor patiënten met een chronische psychiatrische aandoening. Het accent ligt hierbij op het monitoren van het verloop van de behandeling. Ten slotte bestaat in Groningen een apotheekspel, waar groepjes farmacistudenten oefenen met praktijksituaties. Enkele van mijn verpleegkundigen spelen 'moeilijke' mensen en ikzelf speel een rol als voorschrijver met moeilijke vragen. Daarnaast doen wij in Groningen onderzoek. Wij hebben een samenwerkingsverband met Svetlana Ivanova

van het Mental Health Research Instituut in Tomsk bij het onderzoek naar genotypen die in relatie staan met het optreden van dyskinesie. In een samenwerkingsverband met de afdeling Neuropsychologie doen wij onderzoek naar de relatie tussen acathisie en agressie bij het starten van een behandeling met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI). In een samenwerkingsverband met GGZ Westelijk Noord-Brabant doen wij onderzoek naar de waarde van een somatisch team vanuit de ggz dat zich bezighoudt met het opsporen van problemen en de coördinatie van de zorg voor de lichamelijke gezondheid van ambulante patiënten met een ernstige psychiatrische ziekte.

U hebt met anderen het handboek Functionele psychofarmacologie samengesteld. Wat is dat: functionele psychofarmacotherapie?

Bij functionele of mechanistische psychofarmacotherapie worden de farmacologische effecten van farmaca als uitgangspunt genomen om daarmee bepaalde symptomen van psychische stoornissen te verlichten. Eerst wordt een model bedacht hoe deze psychische symptomen zouden kunnen ontstaan en vervolgens wordt een middel

gekozen dat op dit mechanisme aangrijpt. Deze strategie kan vooral nuttig zijn om restsymptomen na een behandeling aan te pakken of bij refractaire beelden. Een voorbeeld van deze strategie kan worden gevonden bij refractaire psychosen. Sommige mensen blijven, ondanks een behandeling met dopamine D₂-antagonisten en clozapine, last houden hallucinaties. Omdat bij schizofrene psychosen aanwijzingen bestaan voor hypofrontaliteit kan worden geprobeerd om door het stimuleren van dopamine D₁-receptoren de functie van de prefrontale hersenschors te verhogen. Voorwaarde is dat de gebruikte antipsychotica weinig affiniteit hebben voor dopamine D₁-receptoren (dominant in de prefrontale cortex) en veel affiniteit voor de D₂-receptor (dominant in het striatum, de amygdala en de temporale cortex). Een voorbeeld hiervan is penfluridol of pimozide. Vervolgens kan de vrijmaking van dopamine worden verhoogd door het gebruik van nicotineagonisten (nicotine zelf of acetylcholinesteraseremmers) of door dopaminerge stoffen (modafinil, amfetamine). Ook kan de dopaminenvrijzetting worden bevorderd door het geven van een 5-HT₂-antagonist, maar dat is meestal al een gepasseerd station.



Passen psychiaters dan geen functionele farmacotherapie toe?

Misschien wel impliciet, maar het wordt ontmoedigd door de overheid en kwaliteitsbewakers. Buiten de psychiatrie is mechanistische farmacotherapie gebruikelijker, denk bijvoorbeeld aan antihypertensiva en antiaritmica. Net als iedere andere arts, worden ook psychiaters volgens deze principes tijdens hun opleiding tot basisarts gevormd. Zij zullen deze beginselen daarom impliciet wel toepassen. Volgens een onjuiste interpretatie van evidence-based psychiatry (EBP) wordt gedacht dat deze praktijk voor de psychiatrie onjuist is en dat voorschrijvers zich moeten houden aan protocollen en geregistreerde indicatiegebieden. Het argument is vooral dat van de meeste psychische stoornissen de biologische achtergronden niet voldoende bekend zijn om mechanistische farmacotherapie mogelijk te maken. Ik denk dat dit echter niet geldt voor concrete psychische disfuncties die bij psychische stoornissen klachten kunnen veroorzaken. Sommige beleidsmakers denken ten onrechte dat alleen datgene waarvan de werkzaamheid is aangetoond in de dagelijkse praktijk van de psychiater mag worden toegepast. Deze evidentie, meestal ontleend aan gecontroleerde klinische proeven (RCT's), wordt vastgelegd in richtlijnen en protocollen. Volgens dit type EBP-adepten mag alleen onder bijzondere omstandigheden van de richtlijn worden afgeweken. Dit is een onjuiste interpretatie van evidence-based medicine (EBM), omdat deze het gebruik van het best beschikbare bewijs nastreeft. Theoretische inzichten en ervaringskennis kunnen best valide zijn en ook het best beschikbare bewijs. Dit sluit aan op het grote verschil tussen de

resultaten van gecontroleerde klinische proeven en pragmatisch gerandiseerd onderzoek.

Hoe passen psychiaters de farmacotherapie dan anders toe dan functioneel?

Door zich te lang en rigide te houden aan richtlijnen en protocollen en door klachten en opmerkingen van patiënten niet serieus te nemen. De beschikbare evidentie omvat ook de opvattingen en de ervaringen van de voorschrijver en de patiënt. Deze ervaringskennis moet voldoende snel worden gebruikt om van de richtlijnen en protocollen af te wijken. Functionele psychofarmacologie is ook gewoon farmacotherapie op maat. Bij het meeste gecontroleerde klinische onderzoek treedt een enorme reductie op en worden experimentele omstandigheden gecreëerd die sterk afwijken van de situatie bij de individuele patiënt. Hiermee moet bij iedere patiënt rekening worden gehouden. De individuele variabiliteit die bij het onderzoek in groepen is weggevallen moet bij het behandelen van individuele patiënten weer worden ingebracht. Dit kan het beste volgens de principes van de functionele psychofarmacologie. Bij het vermijden van bijwerkingen en complicaties doen wij dat regelmatig. De volgende stap is het ook toepassen waar het gaat om therapeutische effecten.

U hebt vijftien jaar geleden een artikel geschreven met als titel: 'Zijn SSRI's werkelijk antidepressiva?' Wat bedoelt u daarmee?

Ik ergerde mij eraan dat werd gedacht dat de effecten van de tricyclische antidepressiva (TCA's) kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar zijn met die

van de SSRI's. Dit werd mijns inziens ten onrechte geconcludeerd uit gecontroleerd klinisch onderzoek waarbij een soortgelijke vermindering van de depressieve symptomen lijkt op te treden. Dit laatste hangt naar mijn mening samen met het gebruik van onvoldoende strikte diagnostische criteria en het gebruik van 'ten minste relevante symptoomverbetering' als uitkomstmaat. Ik heb de verschillen in werking tussen TCA's en SSRI's later uitgewerkt in de gedachte dat depressie vanuit twee invalshoeken kan worden benaderd: depressie als 'lust'stoornis (anhedonie, amotivatie, energieverlies) en als 'tob'stoornis (negatieve verwachting, hopeloosheid, rumineren). Bij de depressie als lust'stoornis ligt de disfunctie meer op het niveau van de hersenstam en basale ganglia en bij de depressie als tob'stoornis meer in de temporale kwab. Binnen de prefrontale hersenschors worden beide mechanismen met elkaar geïntegreerd. De SSRI's grijpen meer aan op de tweede vorm. Dat sluit aan bij hun effecten bij angststoornissen.

Is er meer mis met de indeling van de psychofarmaca?

Ik maak graag verschil tussen anxiolytica (bijvoorbeeld benzodiazepines)

Curriculum vitae

Anton J.M. Loonen (1953) is klinisch farmacoloog. Hij studeerde farmacie aan de Universiteit van Amsterdam en medicijnen aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Hij promoveerde aan de Universiteit van Amsterdam op een biochemisch psychofarmacologisch onderwerp. Zijn specifieke expertise ligt op het terrein van de behandeling van chronisch psychiatrische patiënten, de patiëntveiligheid en de geriatrische neuropsychofarmacologie. Loonen is hoogleraar Farmacotherapie bij psychiatrische patiënten aan de Rijksuniversiteit Groningen. Zijn hoofdfunctie is die van arts/klinisch farmacoloog; daarnaast is hij als behandelaar en onderzoeker verbonden aan GGZ Westelijk Noord-Brabant, herstelgerichte zorg, Bergen op Zoom/Halsteren; Praktijk voor psychiatrie en psychotherapie Willems huys, Brugman en Loonen, 's-Hertogenbosch.

en antipanicum (bijvoorbeeld SSRI's). Ik kan hiermee uitleggen dat de reacties bij aanvang van de therapie tegenovergesteld zijn: bij anxiolytica versuffing en bij antipanicum (soms) angstverhoging/agitatie. Zij hebben een ander aangrijpingspunt. Benzodiazepines versterken de werking van GABA (gamma-aminoboterzuur) en geven daarom vermindering van de neuronale activiteit, onder andere in het basale telencefale activerende systeem en de cortex cerebri. De antipanicum brengen door het stimuleren van serotoninereceptoren een onnodige stressrespons op gang. Vervolgens treden adaptatiereacties op, waardoor de gevoeligheid van het systeem naar beneden wordt bijgesteld. Op dit laatste berust de therapeutische werking. Volgens dit model verwacht je na de start van antipanicum dus de eerste weken verergering van de angstreacties en pas na twee tot zes weken verbetering.

U doet veel second opinions betreffende farmacotherapie.

Wat zijn op basis van uw ervaringen vanuit die praktijk de belangrijkste tekortkomingen in de farmacotherapeutische praktijk?

Het is opvallend dat de tekortkomingen vaak niet zozeer van technische, als wel van relationele aard zijn. De meeste patiënten reageren sterk op de aandacht die ik aan hun lichamelijke toestand besteed en de uitleg die ik geef over de effecten van psychofarmaca. Ik breng de voorgeschiedenis in kaart, ik doe uitvoerig laboratoriumonderzoek, verricht naast psychiatrisch ook oriënterend internistisch en neurologisch onderzoek en vraag

somatische gegevens op. Ik win daarmee veel vertrouwen en kom ook vaak afwijkingen op het spoor. Ook geef ik veel uitleg over het hoe en waarom van verschillende behandelopties vanuit functioneel farmacologische optiek. Hoe zouden verschillende behandelingen moeten werken en waarom zou de behandeling op bezwaren bij betrokkene kunnen stuiten? Ik probeer patiënten het gevoel te geven dat wij partners zijn en dat zij ook zelf in belangrijke mate aan de knoppen zitten wat betreft hun reactie op medicijnen. Dat levert concordantie op en werkt vaak heel goed.

Zijn er volgens u in de (nabije) toekomst nieuwe psychofarmaca te verwachten?

Ik ben tamelijk somber. Door de internationale samenwerking van de registratieautoriteiten, door de verscherping van de registratie-eisen en door de fusies van farmaceutische industrieën maken alleen nog middelen voor een potentiële wereldmarkt een fatsoenlijke kans. Het najagen van echte innovaties betekent hierbij gemakkelijk een te groot financieel risico. Wij moeten daarom het onderzoek sterker richten op het doeltreffend off-label gebruiken van bestaande middelen en op middelen die buiten de farmaceutische industrie om worden ontdekt. Een voorbeeld van het eerste is het toepassen van memantine of cycloserine bij negatieve of cognitieve symptomen van schizofrenie. Een voorbeeld van het tweede is de mogelijke toepasbaarheid van sommige fytotherapeutica. Dit betekent ook een belangrijke aanpassing van de werkwijze van de registratieautoritei-

ten. Ik wil daarbij een voortrekkersrol bepleiten van het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Wat zou volgens u de onderzoekagenda betreffende psychofarmacotherapie in de komende tien jaar moeten zijn?

Ik wil bepleiten dat veel ruimte ontstaat voor *proof-of-concept* onderzoek. Hierbij wordt een klein aantal patiënten met een experimenteel middel behandeld en gaat het alleen om het vaststellen van voldoende omvangrijke farmacologische effecten. Deze farmacologische effecten moeten zo groot zijn dat zij klinisch relevant zouden kunnen zijn, maar bij het *proof-of-concept* onderzoek gaat het er nog niet om of deze effecten ook echt klinisch relevant zijn. Op deze wijze kunnen de bijzondere effecten van geneesmiddelen met betrekkelijk weinig patiënten worden aangetoond. Vervolgens moeten deze middelen wel in het kader van een *monitored release*-programma in gebruik worden genomen. Dat betekent dat het middel nog niet direct voor algemeen gebruik wordt vrijgegeven maar dat de therapeutische effecten en de veiligheid bij de eerste paar duizend patiënten nauwgezet door de voorschrijver moeten worden geëvalueerd en in een landelijk register gedocumenteerd. Indien de ervaringen wat betreft werkzaamheid en veiligheid na de behandeling van enkele duizenden patiënten voldoende positief zijn, kan een middel worden vrijgegeven voor algemeen gebruik. Het 'monitored release'-programma vervangt dan de grote registratiestudies, die nu door de farmaceutische industrie worden uitgevoerd.