

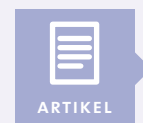
Personalised psychiatry: geen vervanger van persoonlijke psychiatrie

J. VAN OS

- ACHTERGROND** De term personalised medicine verwijst naar de belofte dat biologische stratificatie of machine learning op basis van big data klinisch bruikbare voorspelling levert.
- DOEL** Analyseren van mogelijkheden en beperkingen van personalised medicine in de psychiatrie.
- METHODE** Literatuuranalyse van fundamentele uitdagingen.
- RESULTATEN** De belangrijke beperkingen zijn: 1. Zwakke en weinig replicabele associaties uit biologisch onderzoek laten zich niet vertalen naar een klinische test. 2. De impact van biologische stratificatie is klein, maar kan de zorg onbetaalbaar maken. 3. Investeren in public mental health levert meer gezondheidswinst. 4. Kwaliteit van big data is belangrijker dan datadichtheid per se. 5. De belofte van biologische stratificatie leidt af van zin- en betekenisgeving.
- CONCLUSIE** Persoonlijke psychiatrie in de zin van aandacht voor uniciteit, narratieve ontwikkeling en niet-lineaire weerbaarheidsbevordering, in combinatie met $n = 1$ personalised medicine in de vorm van voorspellend meten binnen een en dezelfde persoon over de tijd, heeft wellicht de beste kans om de praktijk te verrijken met de mogelijkheid van persoonspecifieke voorspelling.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 199-204

TREFWOORDEN biologische stratificatie, $n = 1$ -onderzoek, personalised medicine, psychiatrie



De geneeskunde is gebaat bij voorspelling. Elke factor met voorspellende waarde voor ziekte, zorgbehoefte, behandelrespons of natuurlijk beloop heeft diagnostische waarde. De bloedtest voor tuberculose (tbc) op basis van tbc-specifieke antigenen heeft bijvoorbeeld een sensitiviteit van 95% (d.w.z. de test mist weinig mensen met tbc) en een specificiteit van 98% (d.w.z. de test wijst weinig mensen onterecht als patiënt aan die geen tbc hebben; fout-positieven). Met een dergelijke test kan men 'precies' werken, want de diagnostische likelihoodratio (LR ; de verhouding terecht positieve en fout-positieve uitslagen) is $95\%/2\% = 47,5$. Volgens de regels van de *evidence-based* geneeskunde is een diagnostische test klinisch bruikbaar bij een minimum likelihoodratio van 10 (Sackett e.a. 1997), dus als een positief testresultaat betekent dat het 10 keer waarschijnlijker is dat er sprake is van een terecht positieve diagnose dan van een fout-positieve diagnose.

Een diagnostische test met een dergelijke LR heb je niet zomaar, zeker niet in de psychiatrie. Hadden we bijvoorbeeld niet de bloedtest, maar de klassieke huidtest voor tbc genomen, dan komen we op een aanzienlijk minder gunstige LR uit van slechts 1,8 (sensitiviteit 70%, specificiteit 60%). In feite heb je niet veel aan zo'n test. Het gaat om een zwakke associatie op groepsniveau die zich niet met genoeg precisie laat vertalen naar het individu. Dit is de kern van de verwarring onder de claim van *personalised medicine* in de psychiatrie: zwakke, maar statistisch significante verschillen op groepsniveau lenen zich niet tot accuraat voorspellen bij de unieke patiënt.

Belofte van personalised medicine

Personalised (ook wel stratified, precision, P4 of biomarker) medicine is de belofte (want in de praktijk is het nog niet mogelijk) van diagnostisch-voorspellende stratificatie

op basis van een (meestal biologische, maar kan ook cognitieve, demografische, psychopathologische of andere) test. Iedere patiënt heeft een unieke levensgeschiedenis, genetische code, transcriptoom, epigenoom, proteoom, microbioom en exposoom en houdt er een eigen vriendenkring, activiteiten-, voedings- en slaappatroon op na. Het geheel van deze factoren bepaalt de unieke biologische constellatie van de persoon, die er uitziet als een reeks interacterende systemische netwerken. Personalised medicine 'ontgint' deze biologische constellatie van de persoon om klinische voorspelling mogelijk te maken. In **TABEL 1** geef ik enkele voorbeelden van hoe een genetische test kan bijdragen aan klinische voorspelling van risico, subgroepdiagnostiek, bijwerkingen van medicatie, behandelrespons en natuurlijk beloop.

De voorbeelden in de tabel zijn weliswaar indrukwekkend, maar we moeten deze zien binnen de context van het geheel van de geneeskunde.

Ten eerste zijn er nog maar weinig van dergelijke *personalised medicine* testprocedures en is het de vraag hoeveel van de variabiliteit in de geneeskunde überhaupt in dergelijke biologische testen te vangen is (Joyner & Prendergast 2014).

Ten tweede is hun impact op de totale ziektelast – vanuit het perspectief van public health – beperkt. Het aandeel van de borst- of ovariumkanker dat wordt veroorzaakt door *BRCA1/2*-mutaties is bijvoorbeeld zeer klein (5% volgens Joyner en Paneth (2015)).

Dit laatste is belangrijk, omdat de kosteneffectiviteit van personalised medicine, in de zin van biologische stratificatie en maatwerkbehandeling bij een kleine groep mensen,

AUTEUR

JIM VAN OS, hoogleraar Psychiatrische Epidemiologie en Publieke GGZ, divisie Hersenen, UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Jim van Os, UMC Utrecht, divisie Hersenen, Postbus 85,500, 3508GA Utrecht.

E-mail: j.j.vanos-2@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd

vooral nog gering is in vergelijking met de gezondheidswinst die wordt verkregen door bijvoorbeeld in te zetten op gezondere voeding op scholen, meer bewegingsprogramma's bij ouderen of reductie van sociale ongelijkheid in de samenleving. Met andere woorden: hoe groter de *public-health* component van een gezondheidsprobleem, des te minder relevant de *personalised medicine* aanpak bij een kleine subgroep. Hoe verantwoord is het om een groot deel van het budget te besteden aan dure diagnostiek en behandeling bij een kleine groep patiënten (Joyner & Paneth 2015)?

Personalised medicine in de psychiatrie

Psychische klachten hebben een hoge prevalentie: een jaarprevalentie van ongeveer 1 op 4 en van 1 op 2 gedurende het leven. Het model dat dergelijke klachten indica-

TABEL 1 Voorbeelden van biologische stratificatie voor personalised medicine

Type test	Voorbeeld	Ziekte	Klinische implicatie
Risico op ziekte	borstkankerrisico bij mutaties <i>BRCA1/2</i>	borstkanker	mogelijkheid preventieve ingreep
Subgroepdiagnose	APP-, PS1-, PS2-mutaties	vroege familiale ziekte van Alzheimer	genetische counseling
Bijwerking behandeling	genetische varianten van <i>HLA-DQB1</i> en <i>HLA-B</i>	clozapine-geïnduceerde agranulocytose	mogelijkheid preventieve diagnostiek
Respons op behandeling	oestrogenreceptor-positiviteit	borstkanker	voorspelt respons op behandeling met tamoxifen
Persoonlijke behandeling	genetisch gemodificeerde T-celtherapie	leukemie en andere vormen van kanker	eerste commerciële behandeling onlangs goedgekeurd door FDA
Natuurlijk beloop	TP53-mutaties	myelodysplastisch syndroom met complex karyotype	voorspelt ongunstig ziektebeloop

toren zijn van onderliggende en uiteindelijk objectiveerbare stoornissen is lang dominant geweest. Verbonden hieraan is de idee dat dergelijke stoornissen wetmatigheden vertonen in termen van oorzaak, behandeling en prognose. Ten dele is dit waar gebleken – maar het heeft in de psychiatrie nog niet geresulteerd in een klinisch bruikbare test voor risico, subgroupdiagnose, behandelrespons of prognose (Kapur e.a. 2012).

Uit onderzoek is een aantal relatief zwakke (vergeleken met bijvoorbeeld de associatie tussen roken en longkanker) maar replicerbare associaties met leeftijd (begin van de klachten vaak tijdens adolescentie), geslacht (mannen hebben vaker autismespectrumstoornissen en verslaving), somatisch lijden, familiaal voorkomen, sociaaleconomische status (lage SES geassocieerd met meer angst/depressie), urbaniciteit, middelengebruik, stress, vroege trauma's en minderheidspositie in de samenleving. Dergelijke associaties vertalen zich echter naar zwakke likelihoodratio's en zijn dus niet te gebruiken in de klinische praktijk. Verder is onbekend hoe deze associaties worden gemedieerd, biologisch of anderszins.

Er is geen gebrek aan hypothesen, claims van onderzoekers en verhalen in de pers. Indien we echter kritisch kijken, blijkt weinig van de 'evidence' in de biologische psychiatrie stand te houden (Open Science Collaboration 2015; Guloksuz & van Os 2018). Denk aan het debat over de werkzaamheid van antidepressiva – tussen de stelligheid van de richtlijn en de kritische analyse van de trials met actieve placebo's zit nog heel wat ruimte voor onzekerheid (Moncrieff e.a. 2001). Hetzelfde geldt voor 'diagnostische' *neuro-imaging* bevindingen (Dehue e.a. 2017). Ook op de validiteit van de 'ultra-high'-risicostatus die een 'transitie' naar een psychotische stoornis zou voorspellen, valt heel wat af te dingen (van Os & Guloksuz 2017). Eenzelfde verwarring geldt voor de claim dat behandelen van mensen met lichte depressie kan worden beschouwd als preventie van 'echte' depressieve stoornis (Thombs e.a. 2014; Brown e.a. 2016).

Bij het enige gebied van biologisch psychiatrisch onderzoek waar sprake is van echt replicerbare bevindingen, de genetica van psychose, blijkt het te gaan om mogelijk duizenden genetische varianten met elk minieme effecten, waarvan elke persoon in de populatie er honderden tot duizenden heeft. Genetische stratificatie met klinisch bruikbare voorspelling van risico, subgroupstatus, behandelrespons of prognose is daarom niet mogelijk. Dat sommige genetische aandoeningen zoals het velocardiocfaciaal syndroom relatief vaak gepaard gaan met psychose is interessant, maar dit betreft een zogenaamde fenokopie van het functionele syndroom, niet een vorm van stratificatie van psychose.

De vooruitzichten voor personalised medicine in de psychiatrie, in de zin van klinisch bruikbare stratificatie op basis van biologische, demografische of psychopathologische gegevens, zijn, gezien de huidige stand van zaken in de wetenschap, dus niet gunstig. Het geheel van wetenschappelijke bevindingen lijkt erop te wijzen dat psychiatrie in essentie een wetenschap is van zwakke associaties op groepsniveau, die zich niet laten vertalen naar uitspraken die geldig zijn voor de individuele patiënt met een klinisch bruikbare mate van zekerheid.

De pleitbezorgers van de personalised medicine houden zich veelal niet bezig met diagnostische likelihoodratio's en gebrek aan replicatie in onderzoek. Ze schetsen wel een aantal argumenten waarom personalised medicine in de psychiatrie belangrijk zal worden:

WAT NIET IS, GAAT KOMEN

Dit argument vertegenwoordigt de hoop dat waar associaties met biologische variabelen nu misschien nog ambigu zijn, dit in de toekomst, met de komst van betere technieken en diepere inzichten in de biologie onder psychisch lijden, zal verbeteren. Hoewel dit vooruitgangsargument aantrekkelijk is, is er een aantal observaties die de hoop temperen. Ten eerste is de impact van biologische stratificatie in de somatische geneeskunde, in public-healthterminen, teleurstellend (Joyner & Prendergast 2014). Ten tweede betreft de meest consistente bevinding in de biologische psychiatrie tot nu toe juist het gebrek aan replicabele en voorspellende bevindingen.

BIG DATA

Het bigdata-argument is dat als klinische data uit elektronische dossiers van miljoenen patiënten geanalyseerd worden met *artificial intelligence* technologie (*machine learning* of vergelijkbare technieken) in relatie tot *high-density* biologische en andere variabelen, patronen van associatie, waarvan men nog niet op het idee was gekomen om ze te hypothetiseren, vanzelf naar voren komen. Patronen van personalised medicine ontsluiten zich als het ware vanzelf, als de datapijplijn maar dicht genoeg is.

Hoewel dit een aantrekkelijk argument lijkt, wordt ook hier niet direct duidelijk waarom de dichtheid van de data moet resulteren in hogere voorspelling op persoonsniveau, zeker gezien de geringe kwaliteit van data uit de klinische praktijk. Hoewel de kracht van big data en machine learning evident is bij bijvoorbeeld de analyse van onlineconsumptiegedrag, het oplossen van creditcardfraude, spraakherkenning, zelfsturende auto's en evaluatie van zorgconsumptie op populatieniveau, is het niet evident hoe big data bij gaan dragen aan klinisch bruikbare voorspelling (met hoge likelihoodratio's) bij individuele patiënten in de ggz.

Een enkel opvallend succes bij bijvoorbeeld voorspelling van diabetische retinopathie (Gulshan e.a. 2016) doet niet af aan het risico van genereren van de verkeerde oplossing, contextongevoeligheid en het onvermogen om de inherente onzekerheid in de geneeskunde mee te modelleren (Cabitza e.a. 2017). Met name deze laatste factoren stemmen weinig optimistisch over toepassing in de psychiatrie.

COMBINATIE VELE ZWAKKE VOORSPELLERS LEVERT STERKE VOORSPELLING

Hoewel dit argument technisch valide is, is het probleem in de psychiatrie dat de combinatie van vele voorspellers die nodig is om acceptabele voorspelling te krijgen al snel resulteert in lege cellen en dus in de praktijk weinig bruikbaar is.

$n = 1$ -psychiatrie: voorspelling met big data binnen de persoon

De klassieke gedachte van personalised medicine gaat uit van het bestaan van wetmatigheden op basis waarvan de groep kan worden gestratificeerd in subgroepen die verschillen in risico, behandelrespons of prognose (FIGUUR 1). De benadering van personalised medicine is dus in essentie nomothetisch. Het probleem met deze benadering, zoals in het voorgaande geschetst, is dat de voorspelling van gedrag en ervaring zodanig moeilijk te vangen is in wetmatigheden dat individuele voorspelling op basis van nomothetische inzichten weinig kans van slagen lijkt te hebben. Een alternatief is om het vraagstuk van de voorspelling te behandelen vanuit de idiografische benadering, dat wil zeggen: binnen de unieke persoon (zie FIGUUR 1). Dit is ook een vorm van personalised medicine, die echter zelden onder deze noemer wordt beschreven.

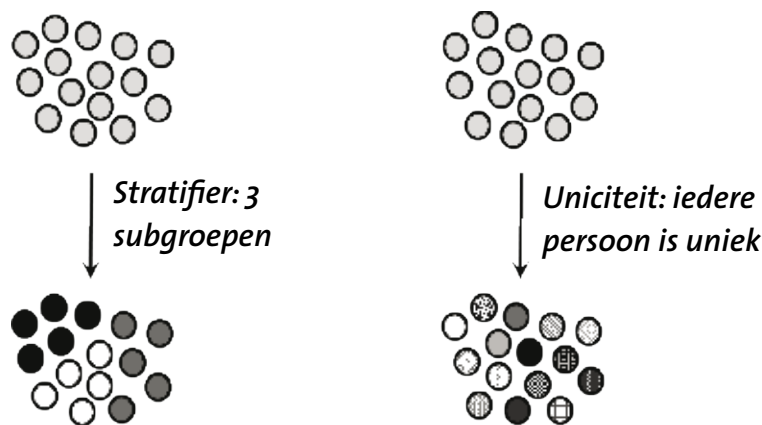
Een voorbeeld is het voorspellen van een epileptische aanval op basis van eeg-kenmerken. Er zijn geen universele eeg-markers die bij alle patiënten of bij een subgroep, een epileptisch insult voorspellen, maar het verloop van een eeg over de tijd binnen een en dezelfde persoon kan persoonspecifieke voorspellers van een epileptische aanval identificeren (Brinkmann e.a. 2016).

Analoog hieraan kan het verzamelen van een zogenaamde *intensieve tijdserie* van ervaringen en gedrag binnen een en dezelfde persoon materiaal opleveren dat een persoonspecifieke voorspelling doet of er een respons zal zijn op behandeling. Hier dus ook het bigdataprincipe, maar dan binnen een en dezelfde persoon. Het is mogelijk om met behulp van *experience-sampling* technologie data te verzamelen over emoties en context binnen een persoon over de tijd, bijvoorbeeld voor enkele weken of langer. In deze data kunnen persoonspecifieke predictoren van respons op behandeling of transities worden bestudeerd (Bak e.a. 2016; Wichers e.a. 2016; van Os e.a. 2017) (zie FIGUUR 2).

De voorspellende $n = 1$ -benadering op basis van intensieve tijdseriedata kan ook worden onderzocht met biologische variabelen die variëren over de tijd zoals eeg, epigenetische markers, cortisolwaarden, corticale netwerken en andere factoren. Andere vormen van $n = 1$ -big data kunnen worden gegenereerd met kwalitatief onderzoek, bijvoorbeeld in de vorm van *text mining* van gesproken of geschreven autobiografisch materiaal van de patiënt over de tijd. Of dit klinisch bruikbaar materiaal met voldoende hoge likelihoodratio's oplevert, moet toekomstig onderzoek uitwijzen.

Gezien de hoge mate van heterogeniteit binnen het werkveld van de psychiatrie laat het zich raden dat personalised medicine in de zin van de combinatie van de nomotheti-

FIGUUR 1 Personalised medicine vanuit nomothetisch of idiografisch perspectief



Links de situatie van de vondst van een biologische *stratifier* waardoor de patiëntengroep in drie verschillende subgroepen (zwart, wit en grijs) met bijv. goede, matige en slechte behandelrespons uiteenvalt. Rechts de situatie dat ondanks veel onderzoek er geen variabele wordt gevonden die een 'wetmatig' groepsonderscheid in behandelrespons mogelijk maakt. Iedere patiënt heeft zijn eigen, niet te voorspellen behandelrespons.

FIGUUR 2 Meten over de tijd binnen een en dezelfde persoon: intensieve meting van negatieve emoties over de tijd voorspelt begin van een nieuwe episode



Hypothetische voorstelling van iemand die 10 keer per dag negatieve emoties bijhoudt gedurende een periode van 3 maanden. In deze $n = 1$ -big data is te zien dat het patroon van stemmingsfluctuatie verandert en dat het telkens langer duurt voordat de persoon van een toename van negatieve emoties weer terugkeert naar de uitgangswaarde. Deze verandering in het dynamisch patroon van emoties binnen de persoon kan een teken zijn van dreigende terugval in een nieuwe episode.

sche groepsbenadering en de idiografische intensieve tijdseriebenadering meer zal opleveren dan een van beide afzonderlijk.

Personalised medicine \neq persoonlijke psychiatrie

Het idee dat het mogelijk is om te voorspellen op basis van data, nomothetisch of idiografisch, past binnen de moderne wetenschappelijke opvatting dat psychische fenomenen kunnen worden beschreven aan de hand van objectiveerbare en kwantificeerbare parameters. In het voorgaande zagen we dat deze benadering voorlopig weinig beloftevol lijkt bij voorspellende stratificatie, biolo-

gisch of anderszins. Hoewel teleurstellend, is dit weinig verrassend wat betreft de andere, niet kwantificeerbare dimensie van psychisch lijden, en de expertise van de professional op dat gebied, namelijk die van de betekenisgeving.

Ik concludeer dat de maakbaarheid en meetbaarheid van psychisch lijden in het kader van personalised medicine nog beperkt zijn. Dat maakt dat de persoonlijke benadering, gericht op narratieve ontwikkeling, betekenisgeving, identiteit en relatie onveranderd een belangrijk wapen blijft in het arsenaal van de professional die werkt in de psychiatrie.

LITERATUUR

- Bak M, Drukker M, Hasmi L, van Os J. An $n=1$ clinical network analysis of symptoms and treatment in psychosis. *PLoS One* 2016; 11: e0162811.
- Brinkmann BH, Wagenaar J, Abbot D, Adkins P, Bosshard SC, Chen M, e.a. Crowdsourcing reproducible seizure forecasting in human and canine epilepsy. *Brain*. 2016; 139: 1713-22.
- Brown CH, Brincks A, Huang S, Perrino T, Cruden G, Pantin H, e.a. Two-year impact of prevention programs on adolescent depression: an integrative data analysis approach. *Prev Sci*. 2016; doi: 10.1007/s11121-016-0737-1.
- Cabitza F, Rasoini R, Gensini GF. Unintended consequences of machine learning in medicine. *JAMA* 2017; 318: 517-8.
- Dehue T, Bijl D, de Winter M, Scheepers F, Vanheule S, van Os J, e.a. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 438-9.
- Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018; 48: 229-44.
- Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, e.a. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*. 2016; 316: 2402-10.
- Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. *JAMA*. 2015; 314: 999-1000.
- Joyner MJ, Prendergast FG. Chasing Mendel: five questions for personalized medicine. *J Physiol* 2014; 592: 2381-8.
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1174-9.
- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Antidepressants using active placebos. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2): CD003012.
- Open Science Collaboration. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science* 2015; 349: aac4716.
- Os J van, Guloksuz S. A critique of the 'ultra-high risk' and 'transition' paradigm. *World Psychiatry* 2017; 16: 200-6.
- Os J van, Verhagen S, Marsman A, Peeters F, Bak M, Marcelis M, e.a. The experience sampling method as an mHealth tool to support self-monitoring, self-insight, and personalized health care in clinical practice. *Depress Anxiety* 2017; 34: 481-93.

- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. New York: Churchill Livingstone; 1997.
- Thombs BD, Ziegelstein RC, Roseman M, Kloda LA, Ioannidis JP. There are no randomized controlled trials that support the United States Preventive Services Task Force Guideline on screening for depression in primary care: a systematic review. BMC Med 2014; 12: 13.
- Wichers M, Groot PC, ESM-merge Group. Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. Psychother Psychosom 2016; 85: 114-6.

SUMMARY

Personalised psychiatry: no substitute for personal care

J. VAN OS

BACKGROUND Personalised psychiatry is the promise that biological stratification and analysis of 'big' data will enable clinical prediction.

AIM To analyse promises and problems regarding personalised medicine in the psychiatry.

METHOD Analysis of current challenges.

RESULTS Essential challenges are: 1. Biological psychiatry yields weak findings and clinically negligible diagnostic likelihood ratios. 2. The impact of biological stratification in medicine is relatively small yet may result in explosive health care costs. 3. Equivalent investment in public mental health may result in considerably higher health gains. 4. Data quality may be more important than data density. 5. The promise of biological stratification detracts from a hermeneutic approach and a focus on connectedness, meaning and identity.

CONCLUSION Personal care with a focus on the unique narrative development and the non-linear process of enhancing resilience, in combination with within-person (n=1) predictive measurements (emotional, biological or other), may represent the best way to link the practice of psychiatry with the promise of personalised medicine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 199-204

KEY WORDS big data, mental health care, n=1 research, personal care, personalised medicine