

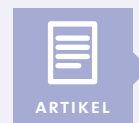
Personalised diagnostiek en behandeling van depressie

A.T.F. BEEKMAN, J. SPIJKER

- ACHTERGROND** Vaak wordt gesteld dat de depressie bij uitstek een ziektebeeld is waar we met personalised diagnostiek en behandeling veel zouden kunnen winnen.
- DOEL** Nagaan welke aanwijzingen we hebben dat personalised diagnostiek en behandeling van patiënten met een depressieve stoornis beter zijn dan wat we nu doen en hoe we dit vorm kunnen geven.
- METHODE** Narrative review van de beschikbare literatuur.
- RESULTATEN** Er zijn voldoende data om te veronderstellen dat er op het gebied van een betere precisie in de diagnostiek en indicatiestelling voor behandelingen inderdaad veel winst te behalen is. Alhoewel minder empirisch onderbouwd, lijkt dit ook het geval voor een persoonlijker benadering, waarbij systematisch gebruik wordt gemaakt van kort-cyclische feedback van unieke, patiëntgebonden data en waarbij persoonlijke kenmerken van de behandelaar worden ingezet.
- CONCLUSIE** Alhoewel harde data, bijvoorbeeld uit trials, ontbreken, zijn er voldoende aanwijzingen om verder te gaan met het ontwikkelen van personalised diagnostiek en behandeling van depressie.

TIJDSCRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 156-160

TREFWOORDEN depressie, personalised diagnostiek en behandeling



ARTIKEL



'Iedere patiënt is anders en daarom kan een ieder, zelfs als er sprake is van hetzelfde ziektebeeld, anders reageren op een zelfde behandeling.'

Deze eerste zin van het programma 'Personalised Medicine' van ZonMw is in hoge mate van toepassing op depressie. Volgens de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) is de depressie één van de ziektebeelden waar we met personalised medicine veel zouden kunnen winnen (FDA 2013). In dit artikel bespreken wij of dat echt zo is en, zo ja, waar we nu staan en hoe we personalised diagnostiek en behandeling voor depressie vorm zouden kunnen geven.

Winst met personaliseren?

Er is veel te doen rond de effectiviteit van antidepressiva (Ruhé e.a. 2017). Uit meta-analyses blijkt dat antidepressiva, gemiddeld genomen, matig effectief zijn (Turner e.a. 2008). Voor de evidence-based psychotherapieën, zoals cognitieve therapie of interpersoonlijke therapie, geldt

precies hetzelfde (Driessen e.a. 2015). Volgens de FDA (2013) zijn antidepressiva bij minstens 40% van de patiënten met een depressie niet effectief. Als het mogelijk zou zijn om te voorkomen dat deze 40% antidepressiva kreeg en als we het gebruik zouden beperken tot patiënten bij wie ze wél werken, dan zou de effectiviteit van antidepressiva sterk toenemen (66% toename van effect).

Hetzelfde geldt voor psychotherapieën en wellicht nog veel sterker voor allerlei nichebehandelingen. Met nichebehandelingen bedoelen we interventies die misschien alleen werkzaam zijn bij kleine groepen patiënten, met specifieke kenmerken. Als deze behandelingen worden getest in ongeselecteerde groepen patiënten, dan verdwijnt het specifieke effect (dat gezien werd bij de kleine groep). Voorbeelden zijn runningtherapie (Cooney e.a. 2013), dieet of voedingssupplementen (Mocking e.a. 2016; de Koning e.a. 2016), rTMS (Lepping e.a. 2014) en chronobiologische interventies (Dallaspesza e.a. 2015).

Precisie

De depressie is geen nosologische eenheid. Patiënten delen een aantal kernsymptomen, maar verder is er heterogeniteit op het niveau van etiologie, pathogenese, symptomen en natuurlijk beloop en op het gebied van effect van behandeling. Personalised medicine is gericht op het ontdekken van factoren die voorspellen welke patiënten, onder welke omstandigheden gunstig reageren op een behandeling en op het begrijpen waarom dat zo is. Gewaard met deze kennis kunnen we preciezer indicaties stellen en wordt ons werk effectiever.

Onderzoek hiernaar is in volle gang en omvat cohortonderzoek naar predictoren van het beloop van depressie (zie bijvoorbeeld Lamers e.a. 2013), data van beeldvormend onderzoek om effecten van elektroconvulsie therapie (ECT) te voorspellen (van Waarde e.a. 2015), het uit trialdata construeren van een *personalised advantage index* om op individueel niveau te voorspellen welke therapie de meeste kans van slagen heeft (Huibers e.a. 2015) en de inzet van *ecological momentary interventions* en *assessments* (Schuller e.a. 2017). Het onderzoek is gestart met het op groepsniveau voorspellen van beloop en effecten van behandelingen (subtyperen depressie) en moet leiden tot het op individueel niveau verklaren en voorspellen van de effectiviteit van specifieke interventies (ontdekken van wat wel *clinical profilers* wordt genoemd).

Precies en persoonlijk

Tot dusver is de term 'personalised medicine' gebruikt in de zin van precisie, maar 'personalised' betekent ook iets heel anders. Is er evidentie dat een persoonlijke benadering tot betere resultaten leidt? Wat is eigenlijk een persoonlijke benadering en is dat heel anders dan wat we momenteel al doen? Uit de trialliteratuur blijkt dat actieve behandelingen voor depressies, zoals medicatie en psychotherapie, vrijwel altijd even effectief zijn. Dit fenomeen wordt (naar *Alice in Wonderland*) wel het 'Dodo verdict' genoemd: *'Everybody has won and all must have prizes'* (Asarnow & Ougrin 2017).

Een recent voorbeeld is een zeer grote trial waarin adolescenten met een depressieve stoornis werden behandeld met cognitieve gedragstherapie (CGT), een korte psychodynamische therapie of een veel minder gestructureerde behandeling (Goodyer e.a. 2017). In alle drie condities herstelden patiënten, maar op geen enkele uitkomstmaat was er verschil tussen de drie condities. Dit dodo-effect kan leiden tot defaitisme. Als behandeling wel helpt, maar het niet uitmaakt wat je aanbiedt, heeft het dan zin om te investeren in het zoeken naar nieuwe behandelmethoden of naar de mechanismen die verklaren hoe behandeling werkt?

AUTEURS

AARTJAN BEEKMAN, hoogleraar Psychiatrie, afd. Psychiatrie VUmc, lid raad van bestuur, GGZ inGeest, Amsterdam.

JAN SPIJKER, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum depressie, Nijmegen, bijzonder hoogleraar Chronische Depressie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Radboud Universiteit, Nijmegen.

CORRESPONDENTEADES

Prof. dr. Aartjan Beekman, GGZ inGeest, Oldenaller 1, 1081 HJ Amsterdam.

E-mail: a.beekman@ggzingeest.nl

Strijdige belangen: prof. dr. Beekman meldde persoonlijke honoraria van Lundbeck.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-11-2017.

Kennelijk zijn er factoren die we niet kennen en die we daarom labelen als 'aspecifieke factoren', die variatie in herstel van depressie bepalen. In een goed uitgevoerde gerandomiseerde trial zal de groep die een experimentele behandeling krijgt evenveel blootgesteld worden aan specifieke factoren als de controlegroep. Het effect van deze specifieke factoren komt in de analyse vervolgens terecht bij de placebowerking en heeft dan een versturende werking (ze ontnemt ons het zicht op de 'echte' werking van de interventie). Tezamen met het natuurlijk beloop verklaren specifieke factoren een behoorlijk groot deel van de te verklaren variatie in de uitkomsten van behandelingen. Daarmee blijft er weinig over voor de getoetste interventie, hetgeen verklaart waarom de effectsizes maar matig groot kunnen zijn.

De opdracht voor het onderzoek is om datgene specifiek te maken wat voorheen specifiek leek. Het in meer detail volgen van individuele patiënten – het personaliseren van het onderzoek – zou daarbij goede diensten kunnen bewijzen.

Een interessant voorbeeld hiervan zijn plotselinge verbeteringen (*sudden gains*) (Tang & DuRubeis 1999). Het was opgevallen dat sommige patiënten plotseling sterk verbeteren tijdens een behandeling en men vroeg zich af of dit gewoon toevallige variatie is, of dat het voorspellend is voor het verdere verloop. Uit een meta-analyse blijkt dat dergelijke plotselinge verbeteringen een behoorlijk sterk voorspellend effect hebben op het uiteindelijke herstel ($d = 0,62$), dat ook na langere follow-up bewaard blijft ($d = 0,56$) (Aderka e.a. 2012). Dit 'aspecifieke effect' is even groot als de effecten van CGT en antidepressiva. Plotselinge ver-

beteringen zijn een voorbeeld van het nauwkeurig monitoren van het behandelproces bij een unieke patiënt, waarmee, gedurende de behandeling, vooruit gekeken wordt en de behandeling zo nodig bijgesteld. Daarmee vormen deze plotselinge verbeteringen een voorbeeld van een positieve voorspeller, vroeg in de behandeling, die vertrouwen geeft en voorspelt dat de patiënt verder zal herstellen.

‘Persoonlijk’ impliceert ook de persoon van de behandelaar (McKay e.a. 2006). In een gerandomiseerde trial bleek dat de persoonlijke kenmerken van de psychiater meer variatie verklaarde dan het verschil tussen placebo of een antidepressivum. De effecten van een placebobehandeling bij de patiënten van de best scorende psychiaters waren beter dan die van het antidepressivum bij hun slechtst scorende collega's.

Systematisch onderzoek naar het persoonlijker maken van behandelingen en wat dat kan opleveren voor patiënten met een depressieve stoornis is nog niet of nauwelijks gedaan. Het is zeer wel mogelijk dat precisie en het personaliseren van behandelingen wederzijds elkaars effect modifieren. Effectmodificatie betekent dat het effect van de ene factor (bijv. het preciezer indiceren van cognitieve gedragstherapie) afhangt van de andere factor (bijv. de mate waarin de patiënt in staat was om samen met de therapeut vorm te geven aan de behandeling). Dit lijkt voor de hand te liggen, maar het is nauwelijks onderzocht en al helemaal niet systematisch getest op vermogen om de opbrengsten van behandelingen te verbeteren.

Vormgeving

Personaliseren is moeilijker dan het volgen van eenvoudige stroomschema's en vraagt meer kennis. Het betreft kennis van:

- 1 de factoren die ontstaan, betekenis, beloop en de effecten van specifieke behandelopties voor de depressie beïnvloeden;
- 2 klinische ervaring met vergelijkbare patiënten die in vergelijkbare omstandigheden verkeren;
- 3 de ervaringen en wensen van de patiënt en de betekenis die hij of zij aan zijn of haar ziekteverschijnselen geeft.

Gepersonaliseerd behandelen vraagt systematisch gebruik van deze drie bronnen van kennis (wetenschap, klinische ervaring en ervaring van de patiënt) en van kort-cyclische feedback over de effecten van de behandeling. Kort gezegd: het vraagt een leeromgeving waarin data die relevant zijn voor klinische besluitvorming systematisch met patiënten gedeeld kunnen worden.

Dit levert een aantal 'specificaties' op voor het vormgeven van personalised diagnostiek en behandeling van depressie:

- Specialisatie. Kwaliteit van gepersonaliseerde diagnostiek en behandeling staat of valt met een behandelteam waarin men veel kennis en ervaring heeft met patiënten met een depressieve stoornis.
- Kennisnetwerk. Het is ondoenlijk voor een individuele psychiater om de wetenschappelijke ontwikkelingen op depressiegebied bij te houden en te duiden. Updates van richtlijnen komen regelmatig uit, maar disseminatie van belangrijke kennis gaat te traag zonder specifieke kennisnetwerken waaraan specialisten actief deelnemen. Voor patiënten geldt dit nog veel sterker en er is veel te winnen als patiënten beter toegang hebben tot bestaande kennis
- Diversiteit. Zowel op het gebied van de inhoud als de vormgeving van de behandeling voor depressie zijn er veel wegen naar Rome. Patiënten hebben baat bij een rijke omgeving, waarin keuzes gemaakt kunnen worden en men ook gemakkelijk kan switchen als dat op basis van kort-cyclische feedback zinvol lijkt.
- Diagnostiek. Personalised behandelen drijft op een diagnostiek waarin systematisch relevante variabelen verzameld worden (zie de bijdrage van Hengeveld en Beekman, elders in dit nummer).
- Leeromgeving. Onze dossiers zijn geheel niet dienstbaar aan personalised diagnostiek en behandeling. Een leeromgeving vraagt een elektronisch patiëntendossier (EPD) waarin de benodigde systematiek van het verzamelen en delen van data ondersteund wordt. Een leeromgeving stelt daarnaast allerlei eisen aan intercollegiaal overleg en de manier waarop we samen beslissen vormgeven
- Leren van feedback. Systematisch invlechten van feedback van patiënten en het echt leren van die feedback kan op allerlei manieren vormgegeven worden. Ook hier kan veel gewonnen worden met elektronische ondersteuning.

De kennis van factoren die beloop en effecten van behandeling beïnvloeden, groeit snel. Ze kunnen weergegeven worden in een profiel (klinisch profileren) (Beekman e.a. 2012). Hierin wordt de klinische relevantie weergegeven, voor een individuele patiënt, van factoren waarvan we uit onderzoek weten dat ze relevant *kunnen* zijn.

Voorlopig is de translatie van onderzoeksdata naar relevantie voor een individuele patiënt een stap die de clinicus en de patiënt samen zetten. Het profiel is dan ook een hypothese, die in de loop van de tijd bijgesteld kan worden (leren).

Conclusie

Depressie is een goede kandidaat om met personalised medicine winst te behalen. Men denkt aan een ontwikke-

ling waarbij we middels onderzoek beter te weten komen via welke mechanismen behandelingen werken, waardoor we via een preciezere diagnostiek en indicatiestelling winst kunnen boeken. Een eerste verkenning van de huidige effecten van monotherapieën (antidepressiva en psychotherapie) voor depressie laat zien dat er inderdaad veel te winnen is, mits het dan ook echt lukt om mechanismen en voorspellers van herstel in beeld te krijgen. De literatuur is wat dat laatste betreft (nog) niet hoopgevend. Er is een bonte verzameling van variabelen waarvan bekend is dat ze beloop en effect van behandelingen kunnen voorspellen, maar de resultaten zijn vaak niet te repliceren en de effecten zijn klein. Misschien is dit een tijdelijk probleem en staan we aan het begin van een ontwikkeling die heel vruchtbaar zal blijken. De hele trialindustrie is tot voor kort gericht geweest op het toetsen of interventies *kunnen* werken en niet op de

vraag via welke mechanismen of bij welke patiënten antidepressieve interventies hun werk doen. Personalised medicine vraagt een vernieuwing van ons onderzoek en die vernieuwing is in volle gang. Het is te vroeg om nu te oordelen over de uitkomsten. Personalised medicine in de zin van het op systematische wijze persoonlijker maken van behandeling heeft net zoveel perspectief. Het beter registreren en in een behandeling gebruiken van unieke, individuele variatie biedt interessante mogelijkheden. Een eerste reflex zal misschien zijn: 'dat doe ik al' of 'dat is het wezen van ons vak!' Dat is ook zo, maar we missen de infrastructuur om systematisch de drie belangrijke bronnen van kennis (wetenschap, ervaringen betekenis) in te zetten en er is daardoor nog veel te winnen met het personaliseren van de diagnostiek en behandeling voor depressie.

LITERATUUR

- Aderka IM, Nickerson A, Bøe HJ, Hofmann SG. (2012) Sudden gains during psychological treatments of anxiety and depression: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2012; 80, 93-101.
- Asarnow J, Ougrin D. From efficacy to pragmatic trials: does the dodo bird verdict apply? *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 84-5.
- Beekman ATF, van Os J, van Marle HJC, van Harten PN. Stagering en profileren van psychiatrische stoornissen. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 915-20.
- Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, e.a. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD004366.
- Dallaspesza S, Suzuki M, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 95.
- Driessen E, Hollon SD, Bockting CL, Cuijpers P, Turner EH. Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-funded trials. *PLoS One* 2015; 10: e0137864.
- FDA. Paving the way for Personalised Medicine. FDA; 2013. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PrecisionMedicine/UCM372421.pdf>
- Goodyer IM, Reynolds S, Barret B, Byford S, Dubicka B, Hill J, e.a. Cognitive behavioural therapy and short-term psychoanalytical psychotherapy versus a brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depressive disorder (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 109-19.
- Huibers MJ, Cohen ZD, Lemmens LH, Arntz A, Peeters FP, Cuijpers P, e.a. Predicting optimal outcomes in cognitive therapy or interpersonal psychotherapy for depressed individuals using the personalized advantage index approach. *PLoS One* 2015; 10: e0140771.
- Koning EJ de, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Sohl E. e.a. Effects of two-year vitamin B12 and folic acid supplementation on depressive symptoms and quality of life in older adults with elevated homocysteine concentrations: additional results from the B-PROOF Study, an RCT. *Nutrients* 2016; 8. pii: E748.
- Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 692-9.
- Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, Lanka SV, Lane S, Whittington R, e.a. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 326-41.
- McKay KM, Imel ZE, Wampold BE. Psychiatrist effects in the psychopharmacological treatment of depression. *J Affect Dis* 2006; 92: 287-90.
- Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e756.
- Ruhé HG, Spijker J, Vinkers CH. Factsheet gebruik antidepressiva tegen depressie. Utrecht: Nederlands Kenniscentrum Angst en Depressie (NEDKAD); 2017. <http://nedkad.nl/wp-content/uploads/2017/04/FACTSHEET-NedKAD-antidepressiva-2017.pdf>

- Sahadat I. Deskundigen: te veel mensen slikken antidepressiva. Zes vragen over antidepressiva. de Volkskrant 21 december 2016. <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/deskundigen-te-veel-mensen-slikken-antidepressiva~a4437544/>
- Schueller SM, Aguilera A, Mohr DC. Ecological momentary interventions for depression and anxiety. *Depress Anxiety* 2017; 34: 540-5.
- Tang TZ, DeRubeis RJ. Sudden gains and critical sessions in cognitive-behavioral therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 894-904.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
- Waarde JA van, Scholte HS, van Oudheusden LJ, Verwey B, Denys D, van Wingen GA. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 609-14.
- ZonMw. Programma Personalised Medicine. Den Haag: ZonMw. <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/programma-detail/personalised-medicine/>

SUMMARY

Personalised diagnosis and treatment of depression

A.T.F. BEEKMAN, J. SPIJKER

BACKGROUND It is often said that a patient with depression can derive considerable benefit from personalised diagnostics and treatment.

AIM To find out whether we have enough data to demonstrate that personalised diagnostics and personalised treatment of depression are better than what we do now and, if so, what specific action we should take.

METHOD We review the literature on the foregoing topic.

RESULTS There is ample evidence to support the view that the efficacy of treatment may improve quite dramatically if we are able to diagnose with much greater precision and select a treatment that is best suited to an individual person. Although there is less empirical evidence available with regard to a system that makes use of short regular feedback of unique personal data of patients and of the personal input of the professionals involved, these factors may nevertheless improve efficacy still further.

CONCLUSION Although no hard evidence is available so far, for instance as a result of trials, there is sufficient evidence to support the further development of personalised diagnostics and personalised treatment of depression.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 156-160

KEY WORDS depression, personalised diagnostics and treatment