

Precisiepsychiatrie heeft juist de toekomst

G. A. VAN WINGEN



In dit nummer betwijfelen Kohne en Van Os (2020) of de precisiepsychiatrie zoals deze zich de laatste jaren heeft ontwikkeld de psychiatrie als klinische wetenschap verder zal brengen. Precisiepsychiatrie is een nieuwe term voor een al langer bestaande beweging en betreft het onderscheiden van patiënten met verschillende prognoses of kansen op behandelingsucces, veelal aan de hand van klinische of biologische gegevens. Kohne en Van Os stellen dat de precisiepsychiatrie eigenlijk geen maatwerk betreft en dat het ook discutabel is of precisiepsychiatrie enig klinisch nut zal opleveren.

Uiteraard zit er een kern van waarheid in deze stelling. Diagnostische, prognostische of voorspellende markers zijn per definitie gebaseerd op gegevens van eerdere patiënten met een vergelijkbare prognose of kans op behandelingsrespons. De auteurs betogen dat het daarom eigenlijk ook geen maatwerk is. Dit is volgens mij echter vooral een semantische discussie; elke behandeling wordt ten slotte uiteindelijk op individuele basis toegepast. Waar het vooral om draait, is of de markers voorspellende waarde hebben voor die ene patiënt die wordt behandeld. Een gepersonaliseerd behandelplan wordt daarmee maatwerk, ongeacht of daar groepsinformatie voor is gebruikt.

Individuele voorspelling

Het tweede argument is dat precisiepsychiatrie op een 'gemankeerd fundament' gebaseerd zou zijn, omdat '*valide, repliceerbare en bruikbare associaties tussen biologie en psychisch lijden*' ontbreken en het daarmee '*zeer discutabel is of precisiepsychiatrie enig diagnostisch, prognostisch of therapeutisch nut zal opleveren*'. Dit meer inhoudelijke argument gaat echter voorbij aan de ontwikkelingen van de laatste jaren. De auteurs hebben gelijk dat genetisch en hersenonderzoek ons vooral heeft geleerd dat de gemiddelde psychiatrische patiënt helemaal niet zoveel verschilt van de gemiddelde deelnemer uit de algemene bevolking. Zo zijn de gemiddelde verschillen in hersenvolume tussen patiënten en controlegroepen klein tot middelgroot (Thompson e.a. 2020), wat inderdaad geen aanleiding geeft om aan klinische toepassingen te denken.

Echter, gebruik van technieken uit de kunstmatige intelligentie zoals machinelearning heeft laten zien dat multivariate analyse van hersenscans wel degelijk voor een hoog onderscheidend vermogen kan zorgen (Woo e.a. 2017). Terwijl reguliere statistiek erop is gericht om uitspraken te doen over de gemiddelde patiënt, is het doel van machinelearninganalyse om modellen te maken die nauwkeurige voorspellingen doen voor nieuwe patiënten. Dergelijke modellen zijn per definitie repliceerbaar omdat ze altijd worden gevalideerd met gegevens van nieuwe patiënten. Dat kan middels kruisvalidatie waarbij data van dezelfde steekproef worden gebruikt, of met data van een volledig onafhankelijke steekproef. Dergelijke modellen zijn dus inderdaad gebaseerd op subgroepen waarvan de data in een multivariate ruimte kennelijk toch veel op elkaar lijken. Ik geef een paar voorbeelden op basis van recente meta-analyses.

Prognostische markers bij psychose en depressie

Twee van de meest onderzochte klinische problemen zijn: ten eerste het voorspellen of bij een patiënt met lichte psychotische klachten zich in de toekomst een volledige psychotische stoornis zal ontwikkelen, en ten tweede of een behandeling voor depressie voldoende klinische respons op zal leveren.

Wat betreft het eerste probleem: een recente meta-analyse van prognostische markers laat zien dat zowel klinische als biologische gegevens voor een redelijk goede voorspelling over de transitie van psychotische klachten naar een psychotische stoornis gebruikt kunnen worden. Hiervoor werden de resultaten van 26 studies geanalyseerd die klinische en/of biologische gegevens hadden verzameld bij patiënten met verschillende psychotische symptomen. Een deel van de patiënten kreeg in de 1 tot 7,5 jaar daarna een psychotische stoornis. De machinelearningmodellen konden deze transitie met een gemiddelde sensitiviteit van 71% en specificiteit van 75% voorspellen. Dit betekent dat 71% van de patiënten met een latere stoornis en 75% van de patiënten zonder een latere stoornis correct geïdentificeerd konden worden (Sanfelici e.a. 2020). Die nauw-

keurigheid benadert de 80% sensitiviteit en specificiteit die de American Psychiatric Association (APA) bruikbaar acht voor klinische toepassing (First e.a. 2012).

Wat betreft het tweede probleem: wij hebben recent een meta-analyse uitgevoerd naar voorspellende MRI-markers voor de behandeling van depressie. Daaruit blijkt dat machinelearningmodellen met een gemiddelde sensitiviteit van 77% en specificiteit van 79% de respons op psychotherapie, farmacotherapie, repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) en elektroconvulsie therapie (ECT) kunnen voorspellen, met weinig verschil in nauwkeurigheid voor de verschillende typen behandelingen (Cohen e.a. 2020). Overigens heeft deze publicatie nog geen peer-review ondergaan.

Een eerdere meta-analyse suggereert dat modellen voor depressie op basis van neuro-imagingdata (MRI en elektroencefalografie (eeg)) betere voorspellingen mogelijk maken voor (85% nauwkeurigheid) dan modellen op basis van klinische (69%) of genetische data (68%) (Lee e.a. 2020), wat suggereert dat neuro-imaging een meerwaarde heeft ten opzichte van klinische gegevens.

Kanttekeningen

Deze voorbeelden laten zien dat er inmiddels wel degelijk ‘*valide, replicerbare en bruikbare associaties tussen biologie en psychisch lijden*’ bestaan, die daarmee juist een solide wetenschappelijk fundament kunnen vormen voor precisiepsychiatrie. Bij het huidige onderzoek dienen we echter nog wel enige kanttekeningen te plaatsen. Zo zijn de steekproefgroottes van het neuro-imagingonderzoek nog betrekkelijk klein. Hoewel machinelearningmodellen in principe alleen maar beter worden met grotere steekproeven lijkt het omgekeerde vaak het geval. Dat komt waarschijnlijk door een toename van de variabiliteit van de patiëntenpopulatie, bijvoorbeeld door ruimere inclusiecriteria, maar ook door de variabiliteit in de dataverzameling zelf in het geval van multicenter studies door gebruik van andere apparatuur. De grotere heterogeniteit leidt vervolgens inherent tot minder nauwkeurige, maar beter generaliseerbare modellen (Schnack & Kahn 2016). En hoewel machinelearningmodellen altijd intern worden gevalideerd op data van dezelfde steekproef, is externe validatie op data van andere steekproeven nog betrekkelijk uitzonderlijk. Externe validatie lijkt in principe mogelijk, maar daarvoor moeten de steekproeven wel voldoende overeenkomen (Jiang e.a. 2018).

Conclusie

In tegenstelling tot een ‘*gemankeerde fundamenteel*’ lijkt recent onderzoek juist de benodigde bouwstenen voor precisiepsychiatrie te hebben opgeleverd. Dat betekent alleen nog niet dat er al klinische toepassingen beschikbaar zijn. De

AUTEUR

GUIDO VAN WINGEN, hoogleraar Neuroimaging in de Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Universiteit van Amsterdam, afd. Psychiatrie, Amsterdam Neuroscience, Meibergdreef 5, 1100 DD Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. G. A. van Wingen, AMC, afd. Psychiatrie, Amsterdam Neuroscience, Meibergdreef 5, 1100 DD Amsterdam.
E-mail: g.vanwingen@amsterdamumc.nl

Strijdige belangen: dr. van Wingen meldde grants van Philips.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-9-2020.

TITLE IN ENGLISH

Precision psychiatry has the future

psychiatrie is echter nog nooit zo dicht bij een paradigma geweest om evidence-based zorg op maat mogelijk te maken. Om van deze belofte een realiteit te maken is het daarom wenselijk te investeren in een nationale biobank met grote en representatieve steekproeven die gerelateerd worden aan klinische gegevens. Daarmee kan men vervolgens robuuste machinelearningmodellen maken die de kans op respons voor verschillende behandelingen signaleren en middels *clinical decision support systems* behandelaars kunnen assisteren bij het maken van behandelplannen-op-maat. Hiermee kan de behandelrespons toenemen van ongeveer 50% nu (Leucht e.a. 2012) tot de nauwkeurigheid van het voorspellingsmodel. Daarom is de door de APA gewenste 80% nauwkeurigheid niet eens nodig om de zorg effectiever en efficiënter te maken, zolang de baten maar opwegen tegen de kosten.

LITERATUUR

- Cohen SE, Zantvoord JB, Wezenberg BN, Bockting CLH, van Wingen GA. Magnetic resonance imaging for individual prediction of treatment response in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. MedRxiv preprint 2020; doi:10.1101/2020.06.27.20141465.
- First M, Botteron K, Carter C, Castellanos FX, Dickstein DP, Drevets W, e.a. Consensus report of the APA work group on neuroimaging markers of psychiatric disorders. American Psychiatric Association; 2012.
- Jiang R, Abbott CC, Jiang T, Du Y, Espinoza R, Narr KL, e.a. sMRI biomarkers predict electroconvulsive treatment outcomes: Accuracy with independent data sets. Neuropsychopharmacology 2018; 43: 1078-87.

- Kohne ACJ, van Os J. Precisiepsychiatrie heeft geen toekomst. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 839-41.
- Lee Y, Ragguett RM, Mansur RB, Boutilier JJ, Rosenblat JD, Trevizol A, e.a. Corrigendum to 'Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: A meta-analysis and systematic review.' *J Affect Disord*. 241 (2018) 519-532. *J Affect Disord* 2020; 274: 1211-5.
- Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: Review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 97-106.
- Sanfelici R, Dwyer DB, Antonucci LA, Koutsouleris N. Individualized diagnostic and prognostic models for patients with psychosis risk syndromes: A meta-analytic view on the state of the art. *Biol Psychiatry* 2020; 88: 349-60.
- Schnack HG, Kahn RS. Detecting neuroimaging biomarkers for psychiatric disorders: Sample size matters. *Front Psychiatry* 2016; 7: 50.
- Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK, Salminen LE, Thomopoulos SI, Bright J, e.a. Enigma and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 100.
- Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA, Wager TD. Building better biomarkers: Brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci* 2017; 20: 365-77.