

# Personalised medicine: wat betekent dit voor wetenschappelijk onderzoek?

I. MYIN-GERMEYS, B.W.J.H. PENNINX

- ACHTERGROND** Personalised medicine heeft als doel de behandeling precies af te stemmen op de specifieke problemen van het individu. Maar hoe kan men tot personalised medicine komen vanuit een wetenschappelijk perspectief?
- DOEL** Bespreken hoe we binnen de wetenschap kunnen evolueren van uitspraken op basis van een groepsbenadering naar personalised medicine.
- METHODE** Bespreken van verschillende onderzoeksopzetten die veelbelovend zijn voor personalised medicine.
- RESULTATEN.** Enerzijds zijn er studies gericht op een homogener groepsindeling. Dit kan op basis van symptoomdimensies of op basis van bio-, socio- of psychomarkers. Anderzijds zijn er studies die gericht zijn op variatie binnen het individu, waarbij ook de interventie zowel qua inhoud als timing precies kan afgestemd worden op het individu.
- CONCLUSIE** We signaleren onderzoeksopzetten die een wetenschappelijke benadering van personalised medicine mogelijk maken, zodat we kunnen begrijpen bij wie wat aan de hand is en welke interventie daarbij past.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 210-214

**TREFWOORDEN** biomarkers, ecological momentary interventions, experience sampling method, psychomarkers, sociomarkers, symptoomdimensies



Personalised medicine heeft als doel de behandeling precies af te stemmen op de specifieke problemen van het individu. Dit lijkt evident, maar toch lukt dit nog niet zo makkelijk binnen de psychiatrie. Op dit moment werken we – zowel klinisch als binnen het wetenschappelijk onderzoek – nog heel vaak vanuit diagnostische categorieën. Echter, diagnostische groepen zijn heterogeen, symptomen overlappen tussen diagnostische categorieën en diagnoses zijn bovendien weinig voorspellend voor het effect van een behandeling (Jablensky 2016). Diagnoses zeggen dus weinig over de individuele behoeftes van de patiënt. We hebben daarom behoefte aan klinische meetinstrumenten die preciezer in kaart brengen wat er met een individu aan de hand is, maar ook aan behandelingen die gepersonaliseerd zijn en dus inspelen op de specifieke behoeftes van de patiënt. Maar hoe rijmen we dit met wetenschappelijk onderzoek waarbij we over het algemeen vooral vanuit een groepsbenadering uitspraken

doen? In dit artikel zullen we bespreken hoe we vanuit wetenschappelijk perspectief richting personalised medicine kunnen evolueren en wat daarvoor nodig is.

## Onderzoek met homogenere groepsindelingen

De algemene gedachte is dat heterogeniteit van psychiatrische ziektebeelden leidt tot een reductie in consistentie en effectgrootte van wetenschappelijk onderzoeksresultaten. Een belangrijke stap richting personalised medicine is dan ook om in onderzoek uitspraken te doen over homogenere groepen. Dit kan op verschillende niveaus.

### INDELING OP SYMPTOMEN

In de eerste plaats kan men dit doen op het niveau van de symptomen. In wetenschappelijk onderzoek kan men uitgaan vanuit symptoomdimensies, zoals depressie, manie of psychose, over diagnostische categorieën heen. Enerzijds zijn symptoomdimensies een homogener enti-

teit, die het ons mogelijk maken specifiek naar onderliggende mechanismen te kijken die mogelijk een doelwit vormen voor klinische interventies. Daarnaast geven symptoomdimensies een andere focus aan het onderzoek; je onderzoekt eerder waarom mensen over het spectrum bewegen dan waarom mensen een bepaalde diagnose hebben. Hierbij heb je minder te maken met misclassificaties en je krijgt ook meer statistische power in je onderzoek omdat je met continue maten werkt. Vanuit klinisch perspectief geven symptoomdimensies dan weer een meer gedetailleerd en gediversifieerd beeld van de patiënt. Toch blijft de vraag of symptoomdimensies inderdaad voldoende homogeen zijn. Neem bijvoorbeeld de dimensie depressie. Je kunt mensen indelen op een continuüm aan de hand van de ernst van depressiesymptomen, maar dan moet je er wel vanuit kunnen gaan dat uiteenlopende depressieve symptomen daadwerkelijk op een eendimensionele factor te vangen zijn. Recent Nederlands depressieonderzoek laat zien dat personen met een depressieve stoornis en uiteenlopende neurovegetatieve symptomen (bijvoorbeeld meer of minder eetlust, of meer of minder slaap) verschillen in onderliggende pathofysiologie (Lamers e.a. 2010; Penninx e.a. 2013; Lamers e.a. 2013) en daardoor ook een mogelijk verschillende behandelaanpak vergen.

Een stap verder dan de symptoomdimensies gaat de netwerkbenadering van symptomen. Het idee hierbij is dat clusters van symptomen ontstaan omdat ze elkaar beïnvloeden en versterken (bijvoorbeeld slecht slapen leidt tot meer angst, angst leidt tot nog meer negatieve gevoelens en ook tot achterdocht) (Wichers e.a. 2017). Zo is aangetoond dat sterkere associaties tussen symptomen in het netwerk geassocieerd zijn met meer psychiatrische stoornissen (Wigman e.a. 2015) en met een slechter verloop van depressie over de tijd (van Borkulo e.a. 2015). De vraag is echter of dit in de klinische praktijk makkelijk vertaald kan worden naar individuele personen omdat er behoorlijk veel datapunten nodig zijn om deze netwerken betrouwbaar te schatten.

#### **INDELING OP BIOLOGISCHE KENMERKEN**

Een alternatief is om mensen op te delen op basis van onderliggende biologische verschillen – waarbij we op zoek gaan naar biologische markers die een indicatie geven over het onderliggende probleem en daarbij passende specifieke behandelingen. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de farmacogenetica waarbij mensen opgedeeld worden op basis van een bepaald genetisch profiel om te onderzoeken of dit genetisch profiel voorspellend is voor de effectiviteit van een bepaald medicijn of voor het voorkomen van bijwerkingen (Fabbri e.a. 2016). Echter, gezien de complexe polygenetische basis van psychiatrische

#### **AUTEURS**

**INEZ MYIN-GERMEYS**, hoogleraar Contextuele psychiatrie, Center for Contextual Psychiatry, onderzoeksgroep Psychiatrie, Departement of Neurosciences, KU Leuven.

**BRENDA W.J.H. PENNINX**, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, vakgroep Psychiatrie, VU Medisch Centrum en GGZ InGeest, Amsterdam.

#### **CORRESPONDENTIEADRES**

Prof. dr. Inez Myin-Germeys, Center for Contextual Psychiatry, onderzoeksgroep Psychiatrie, Department of Neurosciences, KU Leuven, Leuven, België.

E-mail: inez.germeys@kuleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-10-2017.

aandoeningen vergt onderzoek grote onderzoekspopulaties en replicatiestudies om op dit gebied echt vooruitgang te boeken.

Een andere manier om mensen in te delen op basis van meer homogene biologische criteria, is door gebruik te maken van de door het Amerikaanse National Institute of Mental Health geïntroduceerde *Research Domain Criteria* (RDOC) (Kozak & Cuthbert 2016). De RDOC-criteria zijn specifiek opgesteld op zoek naar meer endogene endofenotypes die dichter aansluiten bij de onderliggende biologie. Dit is een veelbelovende insteek voor wetenschappelijk onderzoek, maar één die zijn waarde nog wel moet bewijzen. Dichter bij een biologisch mechanisme kan ook verder weg zijn van de echte klachten en dus ook van mogelijke behandeling.

Daarnaast gaat het RDOC-model ervan uit dat er een éénvoudig biologisch mechanisme is voor psychiatrische ziekten, hetgeen nog maar de vraag is. Effectgroottes voor de relatie tussen psychiatrische ziekten of symptomen met de meeste 'biomarkers', zoals neuro-imaging of bloedindicatoren van stressontregeling, zijn zeker niet heel groot. Daarnaast zijn biologische ontregelingen in veel ziektebeelden vaak complex en niet beperkt tot één mechanisme waardoor een biologie-indeling voor wetenschappelijk psychiatrisch onderzoek niet gemakkelijk is.

#### **INDELING OP SOCIOMARKERS**

Een andere manier om groepen mensen op te delen, is op basis van blootstelling aan een gemeenschappelijke risicofactor – zogenaamde sociomarkers. Het idee achter deze strategie – ook wel omgevingsstratificatie genoemd (van Winkel 2015) – is dat je meer zicht krijgt op de specifieke

mechanismen gerelateerd aan deze risicofactor, wat dan weer kan helpen om behandelingen te ontwikkelen.

Deze benadering is bijvoorbeeld toegepast bij het onderzoek naar trauma tijdens de kindertijd. Als je patiënten over diagnoses heen bekijkt, zie je dat mensen die blootgesteld zijn aan trauma tijdens de kindertijd op volwassen leeftijd vaker een combinatie van symptomen krijgen, zowel angst, depressie, verslaving en psychose (Teicher & Samson 2013; van Nierop e.a. 2016) en deze combinatie van symptomen leidt dan weer tot een significant slechtere uitkomst (van Nierop e.a. 2015).

Onderzoek dat uitgaat vanuit deze sociomarker geeft dus een nieuw perspectief op de relatie tussen deze marker en de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen, maar ook op de mechanismen die hierbij spelen en die mogelijk relevant zijn voor het ontwikkelen van een specifieke interventie.

#### INDELING OP PSYCHOMARKERS.

Mensen kunnen ook opgedeeld worden op basis van relevante psychologische mechanismen – zogenaamde psychomarkers. Het probleem met de traditionele benadering van psychomarkers is tweeledig: 1. psychologische mechanismen kunnen niet los gezien worden van hun context, en 2. men veronderstelt op basis van associaties dat een psychologisch mechanisme een oorzakelijk verband heeft met de uitkomst.

Om het eerste probleem op te lossen, wordt steeds vaker gebruikgemaakt van de *experience-sampling* methode (ESM), een gestructureerde dagboekmethode waarbij mensen zichzelf in kaart brengen in hun dagelijks leven (Myin-Germeys e.a. 2009). Dit maakt het mogelijk om te onderzoeken hoe mensen reageren op een omgeving. Zo is gevonden dat een verhoogde gevoeligheid voor stress een psychologische risicofactor vormt voor het ontstaan van psychiatrische stoornissen (Myin-Germeys & van Os 2007).

Voor het tweede probleem is recent het gebruik van een *interventionist causal model* voorgesteld. Dit model wordt gebruikt om verschillende assumpties over causaliteit te testen. Je kijkt niet enkel naar associaties tussen het ‘mechanisme’ en de uitkomst, je gaat ook het psychologisch mechanisme beïnvloeden door middel van een interventie, om vervolgens te onderzoeken wat het effect is op de uitkomst. Zo kun je sterkere uitspraken over een mogelijke causale relatie doen (Reininghaus e.a. 2016).

#### CONSEQUENTIES VOOR STUDIEOPZET

In het voorgaande bespreken wij dat onderzoek naar personalised medicine gebaseerd kan zijn op een homogenere groepsindeling op basis van symptoomdimensies of bio-, socio- of psychomarkers. Dit stelt ook eisen aan een onder-

zoekopzet. Onderzoek gericht op het in kaart brengen van relevante subgroepen zal over het algemeen groot van opzet moeten zijn (bijv. grootschalige patiëntcohorten) om onderzoek naar subgroepsindelingen mogelijk te maken. Daarbij is het relevant om over studies heen zo veel mogelijk afstemming te hebben in meetinstrumenten, zodat replicatie van onderlinge studiebevindingen naar relevante subgroepen of subdimensies mogelijk is.

Dit is ook van belang bij het uitvoeren van interventiestudies, waarbij gebruikgemaakt wordt van gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's). Het is zeker zinvol de effectiviteit van interventies te testen in meer homogene subgroepen dan bij de heterogene diagnoses die traditioneel gebruikt worden, maar studies moeten hiervoor adequaat toegerust zijn. Veel interventiestudies zijn niet groot genoeg opgezet om goede analyses naar effectiviteit in subgroepen uit te voeren. Daardoor krijgen dit soort verkenningen vaak een exploratief karakter waarbij foutpositieve bevindingen groot kunnen zijn. Zo'n RCT maakt het ook mogelijk te onderzoeken welke factoren ertoe bijdragen dat de interventie bij sommige mensen wel en bij anderen niet werkt (zie bijv. McGrath e.a. 2013).

#### Onderzoek gebaseerd op variatie binnen een persoon

Wetenschappelijk onderzoek hoeft zich niet noodzakelijk te beperken tot groepsverschillen; men kan ook naar variatie binnen een persoon kijken.

#### AMBULANT METEN

Variatie binnen de persoon in kaart brengen vraagt meerdere meetmomenten per persoon. Met de ESM laat je mensen zichzelf op verschillende momenten in kaart brengen (meerdere keren per dag over verschillende dagen) zodat je kan onderzoeken hoe iemand verandert over de tijd of afhankelijk van de context. In een  $n = 1$ -studie hebben Wichers en Groot (2016) een jaar lang een patiënt met depressieve klachten gevolgd waarbij blind de antidepressieve medicatie werd afgebouwd. Op basis van deze data konden zij zien dat het netwerk van symptomen veranderde op het moment dat de depressie weer de kop op stak met sterkere interconnecties tussen symptomen (Wichers & Groot 2016). Zo'n  $n = 1$ -within-subjectanalyse is zeer interessant, maar ook uitzonderlijk, want het vraagt heel veel datapunten van 1 individuele persoon om tot deze resultaten te komen.

Een within-personanalyse kan ook over een groep van personen gebeuren, uiteraard met gebruik van de geschikte statistische modellen (mixed-effects models waarbij je rekening houdt met de hiërarchische structuur van de data). Zo kan het effect van een RCT uitstekend gemeten worden met ESM, waarbij gekeken wordt naar within-per-

sonveranderingen voor en na behandeling in intensiteit van symptomen, netwerken van symptomen, maar ook in sociaal functioneren, globaal welbevinden of kwaliteit van leven. Hiermee kan je dus in meer detail in kaart brengen wat het effect is van de behandeling, inclusief in domeinen die door patiënten zelf worden aangegeven als het belangrijkste voor hen. Maar je vergroot ook je statistische power omdat je meerdere meetmomenten per persoon includeert.


### INTERVENTIES PERSONALISED MAKEN

Naast meten in het echt leven kan men ook met technologie (bijv. smartphone) behandelingen aanbieden in het echte leven precies op het moment dat iemand last heeft van bepaalde klachten. Dit noemt men *ecological momentary interventions* (EMI's) (Myin-Germeys e.a. 2016). EMI's staan nog in de kinderschoenen, maar lijken een veelbelovende optie voor verbetering van behandeling binnen de psychiatrie. EMI's maken het mogelijk om in te grijpen in de dynamiek van het dagelijks leven (zo leidt stress tot meer achterdocht – dan kan je inzetten op stressreductie om de achterdocht te verminderen). Maar EMI's helpen ook om de behandeling aan te bieden voor de specifieke klach-

ten die op dat specifieke moment aanwezig zijn – echte personalised medicine dus, persoonlijk afgestemd op inhoud en op timing.

### Conclusie

We zijn ons meer en meer bewust dat psychiatrische ziektebeelden een grote heterogeniteit hebben die zowel gerichte klinische interventies als onderzoek in de weg staan. Het is belangrijk om beter te begrijpen bij wie wat aan de hand is en welke interventie daarbij past. Dit vormt de basis voor personalised medicine. Onderzoeksopzetten die veelbelovend zijn voor personalised medicine zijn studies gericht op meer homogene groepen gebaseerd op symptomen of op bio-, socio- of psychomarkers, en studies die gericht zijn op variatie binnen het individu, waarbij ook de interventie zowel qua inhoud als timing precies kan afgestemd worden op het individu.

 Myin-Germeys wordt gefinancierd door een ERC consolidator-beurs (ERC-2012-StG, project 309767 – INTERACT) en dooreen FWO Odysseus-beurs (GoF8416N); Penninx ontving grants van ZonMw.

### LITERATUUR

- Borkulo C van, Boschloo L, Borsboom D, Penninx BW, Waldorp LJ, Schoevers RA. Association of symptom network structure with the course of depression. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 1219-26.
- Fabbri C, Crisafulli C, Calabro M, Spina E, Serretti A. Progress and prospects in pharmacogenetics of antidepressant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 1157-68.
- Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry* 2016; 15: 26-31.
- Kozak MJ, Cuthbert BN. The NIMH Research Domain Criteria Initiative: background, issues, and pragmatics. *Psychophysiology* 2016; 53: 286-97.
- Lamers F, de Jonge P, Nolen WA, Smit JH, Zitman FG, Beekman AT, e.a. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1582-9.
- 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.
- McGrath CL, Kelley ME, Holtzheimer PE, Dunlop BW, Craighead WE, Franco AR, e.a. Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. *JAMA* 2013; 70: 822-9.
- Myin-Germeys I, Klippel A, Steinhart H, Reininghaus U. Ecological momentary interventions in psychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29: 258-63.
- Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D, Lataster J, Delespaul P, van Os J. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009; 39: 1533-47.
- Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 409-24.
- Nierop M van, Bak M, de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S, van Winkel R. The functional and clinical relevance of childhood trauma-related admixture of affective, anxious and psychosis symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 133: 91-101.
- Nierop M van, Viechtbauer W, Gunther N, van Zelst C, de Graaf R, ten Have M, e.a. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychol Med* 2015; 45: 1277-88.
- Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013; 11: 129.
- Reininghaus U, Depp CA, Myin-Germeys I. ecological interventionist causal models in psychosis: targeting psychological mechanisms in daily life. *Schizophr Bull* 2016; 42: 264-9.

- Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1114-33.
- Wichers M, Groot PC. Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. *Psychother Psychosom* 2016; 85: 114-6.
- Wichers M, Wigman JT, Bringmann LF, de Jonge P. Mental disorders as networks: some cautionary reflections on a promising approach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017; 52: 143-5.
- Wigman JT, van Os J, Borsboom D, Wardenaar KJ, Epskamp S, Klippel A, e.a. Exploring the underlying structure of mental disorders: cross-diagnostic differences and similarities from a network perspective using both a top-down and a bottom-up approach. *Psychol Med* 2015; 45: 2375-87.
- Winkel R van. Aetiological stratification as a conceptual framework for gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015; 24: 6-11.

## SUMMARY

# Personalised medicine: from a scientific perspective

I. MYIN-GERMEYS, B.W.J.H. PENNINX

**BACKGROUND** The goal of personalised medicine is to adapt the therapy precisely to an individual's specific needs. But how can we practise personalised medicine from a scientific perspective?

**AIM** To discuss how we can progress from a science based on group findings to a science based on individual cases.

**METHOD** We will outline various research designs that may be helpful for investigating an approach to personalised medicine.

**RESULTS** One approach is to focus on more homogenous groups, e.g. using symptom dimensions or by dividing the groups on the basis of biomarkers, sociomarkers or psychomarkers. Another approach is to study variations within an individual, adjusting the intervention precisely to the individual, both in terms of content and timing.

**CONCLUSION** Designs that allow for a scientific approach to personalised medicine should improve our understanding of what is happening to a specific individual and enable us to select the most suitable intervention for a specific individual.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 210-214

**KEY WORDS** biomarkers, ecological momentary interventions, experience sampling method, psychomarkers, sociomarkers, symptom dimensions