

# Personalised medicine bij psychotische stoornissen

W. VELING, I.E.C. SOMMER, R. BRUGGEMAN, L. DE HAAN

- ACHTERGROND** Personalised medicine (PM) is behandeling aangepast aan de behoeften van individuele patiënten op basis van genetische, fenotypische of psychosociale kenmerken en biomarkers.
- DOEL** Overzicht geven van de stand van zaken van PM bij psychotische stoornissen.
- METHODE** Literatuurbeschrijving.
- RESULTATEN** Genetische en andere biologische kenmerken kunnen nog niet worden gebruikt bij diagnostiek en behandeling van psychotische stoornissen omdat ze niet voldoende sensitief en specifiek zijn. Immunologische, oxidatieve, metabole, hormonale en dopaminerge aanknopingspunten voor PM worden onderzocht. PM wordt al toegepast op basis van fenotypische, cognitieve en psychosociale kenmerken, waaronder middelengebruik, cognitieve disfuncties, etniciteit en trauma in de kindertijd.
- CONCLUSIE** De komende jaren zullen de mogelijkheden van PM bij psychose mogelijk toenemen door grote genetische (netwerk)studies en behandelstudies met stratificatie op veronderstelde specifieke mechanismen in plaats van categoriale classificaties zoals schizofrenie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 161-165

**TREFWOORDEN** behandeling, biomarkers, diagnostiek, personalised medicine, psychose, schizofrenie



ARTIKEL



Schizofrenie en andere psychotische stoornissen zijn zeer heterogeen in symptomen en beloop. De ene persoon met de diagnose schizofrenie heeft frequente verbale auditieve hallucinaties en paranoïde wanen, een ander heeft vooral last van hardnekkige apathie en cognitieve problemen, een derde heeft nauwelijks symptomen meer en functioneert prima. Diagnostiek en behandeling dienen zo precies mogelijk rekening te houden met deze heterogeniteit.

*Personalised medicine* (PM) is van alle tijden. Artsen proberen hun behandeling immers altijd zo goed mogelijk af te stemmen op de specifieke ziektekenmerken en omstandigheden van individuele patiënten. Volgens een recente definitie is PM: behandeling aangepast aan de behoeften van individuele patiënten op basis van genetische, fenotypische of psychosociale kenmerken of biomarkers die een bepaalde patiënt onderscheiden van andere patiënten met een vergelijkbare klinisch beeld (Jameson & Longo 2015). In sommige deelgebieden van de geneeskunde is het in de afgelopen decennia mogelijk geworden om te behandelen

op basis van individuele genetische kenmerken en andere biomarkers. Genetisch-moleculaire immunotherapie heeft bijvoorbeeld de prognose van verschillende vormen van kanker sterk verbeterd.

Zo'n scenario is nog ver weg voor de psychiatrische praktijk. Er is ondanks vele jaren van onderzoek nog te weinig kennis van individuele verschillen in pathofysiologie en neurobiologische mechanismen van schizofrenie en andere psychotische stoornissen. Dat heeft deels te maken met een nosologisch probleem: schizofrenie is een heterogeen ziekteconcept en de DSM-5 heeft daar geen verbetering in gebracht.

Er zijn ontwikkelingen die psychiatrische diagnostiek en behandeling in de toekomst mogelijk zullen veranderen en verbeteren, onder andere door gebruik te maken van andere classificaties, endofenotypes, biologische mechanismen, subtyperingen of dimensionale beschrijvingen. In dit artikel bespreken we de stand van zaken rond PM bij psychotische stoornissen.

## Genetica

### SNP'S

Vele genomwijde associatiestudies (GWAS) hebben gezocht in het hele genoom welke genetische variaties zijn geassocieerd met schizofrenie. Grote studies vonden single nucleotidepolymorfismen (SNP's) op 108 loci die robuust geassocieerd zijn met schizofrenie (Ripke e.a. 2014). Met deze SNP's kan een 'polygene risicoscore' (PRS) worden berekend, een optelsom van het aantal risico-SNP's dat iemand heeft. De PRS is inderdaad gecorreleerd aan het risico op schizofrenie, maar kan niet worden gebruikt als diagnostische test omdat maar een fractie van het risico wordt verklaard door de PRS.

De functionaliteit van de genetische loci die met schizofrenie zijn geassocieerd, kan worden onderzocht om aanknopingspunten te vinden voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Mogelijke kandidaten zijn bijvoorbeeld de glutamaatreceptor 3, *CACNA1I*- en *CACNA1I*-genen, die te maken hebben met calciumkanalen, en C4-complement-factor in het *major histocompatibility complex*, die betrokkenheid van het immuunsysteem impliceert (Collier e.a. 2016). De betrokken SNP's zijn echter veelvoorkomende en dus weinig specifieke mutaties die elk maar een heel kleine bijdrage leveren aan het verhogen van psychoserisico.

Recent is een begin gemaakt met traject- en netwerkanalyses, waarin GWAS-data worden gecombineerd om sets van genen te ontdekken die bij een biologisch mechanisme zouden kunnen passen (Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium 2015). Gebaseerd op combinaties van deze SNP's worden per patiënt genetische risicoprofielen gemaakt, die een erfelijke kwetsbaarheid aanduiden voor bijvoorbeeld afwijkingen in de glucosestofwisseling, immunologische ontregeling of dopaminerge deviaties.

Op dit moment wordt onderzocht of dergelijke risicoprofielen het effect kunnen voorspellen van specifieke behandelingen (bijvoorbeeld met metformine, acetylsalicylzuur of antipsychotica) of dat ze het risico op bijvoorbeeld metabole bijwerkingen aan kunnen geven. Het is denkbaar dat dit in de toekomst kan leiden tot differentiatie van psychoses met bijbehorende verschillende aangrijpingspunten voor behandeling.

### ZELDZAMER MUTATIES

Zeldzamere mutaties dan SNP's, zoals *copy number variants* (CNV's), kunnen een veel groter risico op schizofrenie geven, en verklaren waarschijnlijk 2-3% van alle gevallen. De penetratie van CNV's wisselt echter en de mutaties zijn meestal niet specifiek voor schizofrenie. Het bekendste voorbeeld van een CNV met een sterk verhoogd risico op schizofrenie is het 22q11-deletiesyndroom. Door het weg-

### AUTEURS

**WIM VELING**, psychiater en adjunct-hoogleraar Psychiatrie, Rijksuniversiteit en UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Groningen.

**IRIS E.C. SOMMER**, psychiater en hoogleraar Psychiatrie, Rijksuniversiteit en UMC Groningen en Universiteit Bergen, Noorwegen.

**RICHARD BRUGGEMAN**, psychiater en hoogleraar Psychotische stoornissen, Rob Giel Onderzoekscentrum, Rijksuniversiteit en UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Groningen.

**LIEUWE DE HAAN**, psychiater en hoogleraar Psychotische stoornissen, afd. Psychiatrie, Vroege Psychose, AMC, Arkin, Amsterdam.

### CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Wim Veling, UMCG Universitair Centrum Psychiatrie, Huispostcode CC60, Postbus 30.001 9700 RB Groningen.  
E-mail: wveling@umcg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-11-2017.

vallen van specifieke genen op het ontbrekende stuk worden bij dit syndroom bepaalde eiwitten in geringere mate geproduceerd. Dat kan bijvoorbeeld catechol-O-methyltransferase betreffen, een enzym dat betrokken is bij de regulatie van dopamine en noradrenaline, of een gen dat de productie van het aminozuur proline bepaalt. Specifieke behandelingen, bijvoorbeeld gericht op verbeterde prolinestofwisseling, kunnen dan worden ingezet op grond van deze genetische markers.

### FARMACOGENETICA

Farmacogenetische studies onderzoeken genetische voorspellers van respons op antipsychotica en bijwerkingen. Veel psychofarmaca, waaronder ook antipsychotica, worden gemetaboliseerd via cytochroom P450 CYP2D6, CYP1A2 en/of CYP3A4, waarvan veel polymorfismen bestaan. De snelheid waarmee antipsychotica gemetaboliseerd worden, verschilt daardoor aanzienlijk tussen mensen. Zeer langzame metaboliseerders (circa 20% van de blanke populatie) krijgen bij een standaarddosering veel hogere bloedspiegels, dus sneller een therapeutisch effect, maar ook meer bijwerkingen.

Het is nog geen routine om P450-enzymen te bepalen voordat patiënten met antipsychotica beginnen. Een overzichtartikel concludeerde dat er tot op heden geen

relatie is gevonden met respons op medicatie, er alleen aanwijzingen zijn dat CYP2D6-polymorfismen geassocieerd zijn met extrapiramidale symptomen en niet met andere bijwerkingen, en het nog niet duidelijk is of routinematig CYP2D6-testen kosteneffectief is (Fleeman e.a. 2011). Genetische markers van metabole bijwerkingen en overgewicht door antipsychotica (Zhang e.a. 2016) zijn ook onderzocht. Ook hier blijkt dat er wel kandidaatgenen te vinden zijn die geassocieerd zijn met respons of bijwerking, maar dat de effectgrootte klein is. Effect van medicatie en bijwerkingen zijn polygeen bepaald, in interactie met klinische en omgevingsinvloeden.

### Potentiële biomarkers

Een biomarker is een moleculair kenmerk van lichaamsweefsel of -vloeistof die gebruikt kan worden als klinische indicator van psychotische stoornissen, diagnostisch, prognostisch of therapeutisch (Weickert e.a. 2013). De predictor moet betrouwbaar en valide zijn om in de praktijk gebruikt te kunnen worden.

De historie van de zoektocht naar potentiële biomarkers van psychotische stoornissen is lang. In de jaren 60 van de vorige eeuw was er kortstondig enthousiasme over de zogenaamde *pink spot* als mogelijke marker voor schizofrenie, een rozekleuring van dimethoxyfenylethylamine in de urine (Vogel e.a. 1967).

Daarna zijn veel kandidaten gevolgd. Een recent voorbeeld is een diagnostische test die een 'biologische handtekening' van schizofrenie liet zien, gebaseerd op 34 analyten van eiwitten en kleine moleculen in serum (Schwarz e.a. 2012). Het combineren van een aantal bloedmarkers verhoogt de accuratesse ten opzichte van een enkele marker. Door de schaalvergroting van het onderzoek worden steeds meer mogelijke combinaties onderzocht. De tot nog toe gevonden combinaties van potentiële biomarkers zijn echter nog van onvoldoende specificiteit en sensitiviteit om te worden ingezet in de praktijk.

Het is wellicht kansrijker om niet te zoeken naar biomarkers van psychotische stoornissen zoals ze in de DSM zijn gedefinieerd, maar naar biologische mechanismen te kijken die op verschillende manieren resulteren in eenzelfde klinisch beeld, namelijk psychose, of nog specifiek, een bepaald symptoom. Zo zijn er mogelijk immunologische, oxidatieve, metabole of hormonale mechanismen die bij sommige mensen psychose veroorzaken (Fond e.a. 2015). Als deze mechanismen verder zijn opgehelderd, kan er wellicht worden gestratificeerd, bijvoorbeeld op basis van inflammatieprofiel. Dat zou directe consequenties voor behandeling hebben, bijvoorbeeld door anti-inflammatoire middelen toe te voegen alleen bij patiënten met een verhoogd inflammatieprofiel.

Ook kenmerken gevonden bij neuro-imaging zijn moge-

lijk van waarde bij het stratificeren van patiënten. Zo is gevonden dat fluoro-dopa-positronemissietomografie (F-dopa-PET) in groepen de respons op dopamineantagonisten kan voorspellen, waarbij een lage dopaminesynthesecapaciteit in het striatum was geassocieerd met slechte respons op antipsychotica (Kim e.a. 2017).

### Fenotype en psychosociale kenmerken

PM kan ook gebaseerd zijn op fenotypische, cognitieve of psychosociale kenmerken. Recent werd bijvoorbeeld een individuele risicocalculator ontwikkeld, waarmee op basis van een aantal klinische kenmerken (zoals achterdocht, verminderd sociaal functioneren en problemen met verbaal leren) kan worden voorspeld welke patiënten met subklinische psychotische symptomen op korte termijn een psychotische stoornis zullen krijgen (Cannon e.a. 2016). Of de calculator bruikbaar is voor de dagelijkse praktijk moet nog worden onderzocht.

Mogelijke toepassingen van dergelijke instrumenten zouden kunnen liggen in het besluit tot behandeling bij patiënten met een ultrahoog risico of het besluit tot vroege afbouw na remissie van een eerste psychose.

Behandelaars zijn in de spreekkamer vertrouwd met PM gebaseerd op klinische en psychosociale karakteristieken, omdat zij met patiënten altijd behandelbeslissingen nemen die passend moeten zijn bij deze patiënt op dit moment. Standaardafname van een neuropsychologisch onderzoek zou deze praktijk kunnen versterken door cognitieve functiestoornissen beter zichtbaar te maken. In structuurdiagnoses worden predisponerende, luxerende en onderhoudende factoren beschreven die belangrijk zijn voor de individuele patiënt en richting geven aan behandeling.

Een goed voorbeeld is trauma, dat psychotische symptomen kan veroorzaken, bepalen en onderhouden. Posttraumatische stressklachten zijn bij patiënten met psychotische stoornissen bovendien goed te behandelen (van den Berg e.a. 2015). In de recent gepubliceerde Nederlandse zorgstandaard psychose zijn dan ook individuele kenmerken beschreven die relevant zijn voor behandeling van psychotische stoornissen, waaronder middelengebruik, etniciteit en trauma in de kindertijd (Veling e.a. 2017).

### Conclusie

Genetische kenmerken kunnen op dit moment nog niet worden gebruikt bij diagnostiek en behandeling van psychotische stoornissen, en betrouwbare biomarkers zijn er nog niet. De komende jaren zal dit misschien veranderen als de kennis van biologische mechanismen van psychose verder toeneemt door bijvoorbeeld grote genetische (netwerk)studies en functioneel beeldvormend onderzoek naar (neuro-)inflammatie en neurotransmitters. Op basis

van deze kennis kunnen we vervolgens behandelstudies uitvoeren met stratificatie op veronderstelde specifieke biologische mechanismen.  $PM$  op basis van fenotypische en psychosociale kenmerken wordt al toegepast. Een goede

manier om  $PM$  expliciet te maken in het behandelplan is het benoemen van de individuele kenmerken die invloed hebben op de behandelbeslissingen.

## LITERATUUR

- Berg DPG van den, de Bont PAJM, van der Vleugel BM, de Roos C, de Jongh A, van Minnen A, e.a. Prolonged exposure vs eye movement desensitization and reprocessing vs waiting list for posttraumatic stress disorder in patients with a psychotic disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 259-67.
- Cannon TD, Yu C, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, e.a. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 980-8.
- Collier DA, Eastwood BJ, Malki K, Mokrab Y. Advances in the genetics of schizophrenia: Toward a network and pathway view for drug discovery. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1366: 61-75.
- Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, e.a. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 1-14.
- Fond G, d'Albis M-A, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW, e.a. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull* 2015; 41: 559-73.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine - personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015; 372: 2229-34.
- Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, e.a. Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [ $^{18}F$ ]DOPA PET study. *Neuropsychopharmacol* 2017; 42: 941-50.
- Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 2015; 18: 199-209.
- Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, e.a. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 494-502.
- Veling W, Lansens M, Rosema BS, Kleiweg H, de Pater M, Gijsman H, e.a. Zorgstandaard psychose. Utrecht: Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ; 2017.
- Vogel WH, Ahlberg CD, Di Carlo V, Horwitt MK. Pink spot, p-tyramine and schizophrenia. *Nature* 1967; 216: 1038-9.
- Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley PF. Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Dis Markers* 2013; 35: 3-9.
- Zhang J-P, Lencz T, Zhang RX, Nitta M, Maayan L, John M, e.a. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016; 42: 1418-37.

## SUMMARY

# Personalised medicine for psychosis

W. VELING, I.E.C. SOMMER, R. BRUGGEMAN, L. DE HAAN

**BACKGROUND** Personalised medicine (PM) means treatment that specifically targets the needs of individual patients on the basis of genetic, biomarker, phenotypic or psychosocial characteristics.

**AIM** To update our knowledge about the current use of PM in the treatment of psychotic disorders.

**METHOD** Review of the literature on PM for psychoses.

**RESULTS** At the moment, genetic and other biological characteristics cannot be used for the diagnosis and treatment of psychotic disorders because they are not sensitive enough and their specificity is too low. We investigated immunological, oxidative, metabolic, hormonal and dopaminergic aspects that could lead to the use of PM. PM is already being used on the basis of phenotypical, cognitive and psychosocial characteristics; those characteristics include substance abuse, cognitive dysfunction, ethnicity and childhood trauma.

**CONCLUSION** In the next years there may be more opportunities for using for PM in psychosis. The increase may result from large genetic network studies and treatment studies involving stratification based on hypothetical specific mechanisms instead of on the categorical diagnosis of illnesses such as schizophrenia.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)3, 161-165

**KEY WORDS** personalised medicine, psychosis, schizophrenia