

Gebruik van modellen in de psychiatrie: 'Garbage in, garbage out'

E. Van Assche

De opkomst van ChatGPT en andere nieuwe ontwikkelingen op basis van artificiële intelligentie zetten aan tot nadenken over hoe informatie waarop we onze beslissingen baseren, tot stand komt en tot kritisch evalueren van onze eigen modellen. Ook in het medisch denken spelen modellen op basis van verzamelde gegevens een belangrijke rol om af te leiden of te voorspellen wat het resultaat zou moeten zijn.

Modellen in alle geuren en kleuren

In ons vakgebied, bijvoorbeeld, is de kwaliteit van de voorspelling afhankelijk van de data waarop het model zich baseert. In een medische of psychiatrische training wordt typisch de 'gemiddelde mens' beschreven, omdat het zo zinvol is: als gevolg van de geschiedenis van de geneeskunde, te beginnen bij Andreas Vesalius, baseren we ons medisch denken op een, vaak mannelijk, prototype van blanke origine.

Dit is erg efficiënt om het merendeel van de mensen en hun medische bekommernissen in onze West-Europese context snel van een enigszins juist antwoord of enigszins juiste behandeling te voorzien. Wanneer het grove patroon niet past, kan natuurlijk nog altijd verfijnd worden aan de hand van 'trial-and-error'. De vaststelling dat de algemene aanname niet geldt, is natuurlijk bijkomende informatie die kan helpen om verder te geraken in het beslissingsproces. Dit zijn typische bouwstenen van diagnostisch denken en afwegingen rond passende therapieën.¹

Dit handelen is erg succesvol in de klinische praktijk, past bij de waardevolle klinische ervaring, bevestigt de a priori opgestelde hypothese en versterkt zo het eigen patroon. Het nadeel is dat we nog steeds weinig weten over de impact van individuele karakteristieken die van dit patroon afwijken en de daarmee verbonden uitdagingen om deze in de klinische praktijk te integreren.² Niet zelden wordt geopperd dat de heterogeniteit van depressie, om een voorbeeld te noemen, de optimalisatie van 'personalised medicine' in de weg staat; dit laatste wordt vaak als een theoretische, wetenschappelijke 'ver-van-

mijn-bedshow' gezien.² Toch zijn er ook heel wat klinische kenmerken die geen dure technische onderzoeken of bijvoorbeeld farmacogenetische tests nodig hebben om de verhouding tussen effectiviteit en bijwerkingen te optimaliseren. Ik geef twee voorbeelden.

Mannen versus vrouwen

Het eerste voorbeeld betreft het verschil tussen mannen en vrouwen. Dit verschil behoort tot het laaghangende fruit en we zouden dit nu al kunnen integreren in onze aanbevelingen. Zo is al langer bekend dat psychiatrische stoornissen erg verschillend kunnen zijn tussen mannen en vrouwen, en dan niet enkel de prevalentie, maar ook symptoomprofielen en neurobiologische eigenschappen die voor een behandeling relevant kunnen zijn.^{3,4} De behandelrichtlijnen hebben hier echter nog niet veel aandacht voor. Zo zijn er aanwijzingen dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) beter zouden functioneren bij vrouwen dan bij mannen en het effect bij vrouwen zou ook groter zijn zolang de menopauze nog niet begonnen is.⁵ Mannen zouden mogelijk beter op tricyclische antidepressiva reageren.³ De rol van de menstruatiecyclus blijft ook vaak onderbelicht en is moeilijk te operationaliseren in klinische trials en, bijgevolg, in de beschikbare modellen, waardoor deze vaak genegeerd wordt.^{5,6} De bezorgdheid dat vrouwen tijdens de behandeling met een te testen medicament wel eens zwanger zouden kunnen worden, leidt eveneens tot onevenwichtigheid in de klinische studies, met impact op de kosten-batenanalyse, maar ook op de uiteindelijke richtlijnen.⁷

Etnische diversiteit

Het tweede voorbeeld betreft de rol van etniciteit. Veel van onze kennis over genetica en farmacogenetica, maar ook over andere biomarkers, is gebaseerd op mensen met een blanke etniciteit: Europeanen of Noord-Amerikanen. Er zijn vaak onvoldoende data beschikbaar over andere etniciteiten om de effecten en bijwerkingen

AUTEUR

Evelien Van Assche, psychiater en onderzoeker, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Psychische Gesundheit, Münster.

Correspondentie

Evelien Van Assche (evelien.vanassche@uni-muenster.de).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-1-2024.

van medicamenten goed te kunnen inschatten.^{8,9} Met de aandacht voor farmacogenetica en snelle tot trage metaboliseerders (*rapid/normal/intermediate/slow metabolizers*) worden ook hier mondjesmaat de modellen verbeterd. Deze informatie maakt het mogelijk om, net zoals bij ChatGPT, ons intern model te trainen en te verfijnen met nieuwe informatie en zo die heterogeniteit te integreren.

De cytochroom P(CYP)-enzymen die het metabolisme van medicatie sturen, zijn sterk afhankelijk van genetica en dus ook van afkomst. In het bijzonder voor CYP2D6 geldt dat populatieafhankelijke genetische variatie het metabolisme van medicamenten sterk kan beïnvloeden. Hierbij moeten we met een ander metabolisme rekening houden bij mensen met een (Amerikaans-)Afrikaanse of Aziatische origine.¹⁰ CYP2D6 is belangrijk voor het metabolisme van psychofarmaca, zoals aripiprazol.

Van daaruit beschrijft de Amerikaanse FDA de impact van de verschillende snelheden van metabolisme van het medicament. Vervolgens worden de geschatte frequenties per populatie bediscussieerd met aandacht voor een veranderd metabolisme voor individuen met een Afrikaanse of Aziatische origine. Dit veranderde metabolisme kan leiden tot een veranderde effectiviteit: voor een Aziatische populatie zijn vaak lagere doses anti-psychotica voldoende.⁸ Voor zover de kennis voorhanden is, probeert de FDA deze informatie te integreren in klinische aanbevelingen, ondersteund door de gegevens uit de Dutch Pharmacogenetic Working Group (DPWG). Zo is een verhoogd risico op bijwerkingen afhankelijk van de afkomst beschreven, en wordt bijgevolg – bijna gepersonaliseerd – aanbevolen de dosis trager te verhogen.¹¹ Analooq hieraan werd reeds aangetoond dat individuen met een Afrikaanse of Afro-Amerikaanse origine een bijna 50% verhoogd risico op tardieve dyskinesieën hebben.¹²

In een steeds diversere maatschappij is deze informatie voor psychiaters belangrijk en worden we toenemend uitgedaagd ons geïnternaliseerde klinisch denkmodel ook aan deze bredere informatie aan te passen.

Conclusie

Beide voorbeelden tonen aan dat ook ons medisch denken uitgedaagd wordt door nieuwe informatie, net zoals de modellen voor de steeds populairder artificiële intelligentie. Of het om ons eigen denken of om artificiële intelligentie gaat, voor beide geldt typisch ‘*garbage in, garbage out*’: het model is slechts zo goed als de informatie waarop het zich baseert. Hoe breder de informatie in onze eigen medische modellen en de ervaring in de klinische praktijk die het eigen model kunnen bevestigen of corrigeren, hoe meer variabiliteit we kunnen integreren in de patiëntenverzorging. Zo sijpelt – soms abstracte – personalised medicine langzaam in de dagelijkse praktijk.

Hierbij een bescheiden betoog om alvast bij het begin te beginnen: ‘*personalised medicine-light*’. Zoals de gegeven voorbeelden aantonen, moeten we niet wachten op de hoogtechnologische modellen om in de dagelijkse praktijk vooruit te komen. Een begin bestaat eruit om de beschikbare informatie over persoonlijke kenmerken van patiënten, zoals geslacht en etniciteit, maar bijvoorbeeld ook de familiale *farmacologische* voorgeschiedenis bij een bepaalde aandoening, alvast in ons discours en het dagelijkse denkmodel te integreren. Zo groeit de basis van een kritische informatiecultuur die het mogelijk maakt modellen ter discussie te stellen en nieuwe bevindingen, ook de hoogtechnologische, telkens weer te integreren. Om patiënten met een gedifferentieerder behandelingsaanbod, toenemend gepersonaliseerd, verder te helpen.

LITERATUUR

- 1 Elstein AS. Thinking about diagnostic thinking: a 30-year perspective. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2009; 14 (Suppl 1): 7-18.
- 2 Manchia M, Pisanu C, Squassina A, e.a. Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry. *Pharmacogenomics Pers Med* 2020; 13: 127-40.
- 3 LeGates TA, Kvarita MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 140-54.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.