

Precisiepsychiatrie

Jaap van der Stel

PsychoPraktijk, 6, nummer 1, 2014 (14-17)

De GGZ heeft behoefte aan meer kennis over de ontwikkeling van nieuwe strategieën, en vooral ook over de mechanismen en de determinanten of omstandigheden waaronder deze werken bij nader gespecificeerde individuen. In plaats van de evidence-based benadering wil ik onder de vlag van ‘precisiepsychiatrie’ een lans breken voor een GGZ die hier serieus werk van maakt.

De psychiatrie of GGZ bevindt zich in een impasse: Bekeken over een langere periode vindt er weinig progressie plaats in de epidemiologische kerncijfers. Met andere woorden, het lukt vooralsnog niet om het aantal mensen met psychisch aandoeningen terug te dringen. Het belangrijkste doel van de psychiatrie is niettemin eerder, beter, goedkoper, en bij meer mensen resultaten boeken. Dit veronderstelt veel meer kennis en kunde dan nu ter beschikking staan en de actieve betrokkenheid van degenen waar het om gaat. De afgelopen twee decennia stonden in het teken van evidence-based medicine. In deze benadering worden behandelvormen experimenteel getest en de bevindingen komen terecht in behandelrichtlijnen. Groot nadeel ervan is dat de kennis betrekking heeft op onderzoekspopulaties. Of de aanbevelingen voor concrete patiënten leiden tot gezondheidswinst is vooraf slecht te voorspellen. Precisiepsychiatrie richt de aandacht radicaal op het individu en keert als het ware de evidence-based medicine de rug toe. Ik pleit geenszins voor een ‘anti-wetenschappelijke’ wending, maar juist om een nieuwe slag in de verbetering en verantwoording van het handelen. Een ander woord voor precisiepsychiatrie is gepersonaliseerde psychiatrie.

Evidence-based medicine

Het paradigma van de huidige evidence-based medicine is gebaseerd op de gedachte dat door experimenten met behandelstrategieën bij mensen met een bepaalde aandoening versus een controlegroep, kan worden achterhaald welke strategie wel en welke niet effectief is. Eén experiment is daarvoor niet genoeg, maar na een serie van vergelijkbare experimenten en een daarop toegepaste meta-analyse, kan worden vastgesteld welke strategieën ‘bewezen effectief’ zijn. Die maken een kans om vervolgens in een richtlijn te worden opgenomen.

Wetenschap en het doen van experimenten zijn bijna synoniem. Mijn bezwaar is echter dat men bij experimenten bij mensen stilzwijgend uitgaat van de aanname dat - afgezien van details die worden opgevat als te controleren variabelen - de onderzochte personen zoveel met elkaar gemeenschappelijk hebben dat de bevindingen van het experiment een grote zeggingskracht hebben, ook voor degenen die niet zijn onderzocht. De kwestie is evenwel dat mensen met elkaar gemeen hebben dat ze zoveel van elkaar verschillen - mede gezien de diverse omstandigheden waarin ze leven. Het is moeilijk twee mensen te vinden die op zoveel aspecten identiek zijn, dat je met een hoge mate van zekerheid kunt stellen dat wat bij de een werkt ook voor de ander geldig is.

Goede zorgverleners zijn altijd op het individu gericht en hebben een ‘gezonde scepsis’ tegenover richtlijnen en protocollen die uitspraken bevatten die gelden voor *groepen* onderzochte mensen. Maar ik ben er niet voor om ‘dus’ tegen richtlijnen en protocollen te pleiten.

Wel wil ik dat die op termijn ‘op zijn kop’ gezet worden. Dat kan zodra er voldoende technologie

voorhanden is dat we daadwerkelijk in staat zijn om te kunnen bepalen *wat*, bij dit individu, in *deze* context, in *deze* fase van de problematiek, en gezien *zijn* of *haar* actieve rol (et cetera), een grote kans van slagen heeft.

Voor de psychiatrie is precisie in veel opzichten nog *toekomstmuziek* of *science fiction*, maar dat is nog geen diskwalificatie van het idee. En in andere medische disciplines is het hier en daar al werk in uitvoering. Vooral in de oncologie wordt een gepersonaliseerde behandeling van kanker - waarin elke vorm van kanker als uniek wordt opgevat en behandeld - steeds meer de norm. Idealiter wordt vooraf voorspeld wat - gezien het stadium en de aard van een bepaalde vorm van kanker, en rekening houdend met de kenmerken van *dit* individu - de kans is dat een specifieke behandeling aanslaat.

In de psychiatrie komt het voor dat een bepaalde strategie bij bijvoorbeeld 20% van de onderzoekspopulatie effect heeft. Als bij die andere 80% er geen ernstige bijwerkingen optreden (de behandeling dus 'veilig' kan worden genoemd) noemen we zo'n strategie of interventie 'bewezen effectief' (ook al heeft 80% van de behandelde personen er geen baat bij). We worden somber als een strategie bij nog minder mensen resultaat boekt, of wanneer bij een grote groep er bijwerkingen optreden. Dan wordt zo'n strategie wellicht afgewezen als 'bewezen ineffectief'. Dat is inderdaad een terechte uitspraak als je die doet voor de onderzochte *groep*, maar in de praktijk behandelen artsen of andere hulpverleners geen groepen maar concrete *individuen*. En als je daarop de focus richt, dan kan het zijn dat afgewezen interventies bij bepaalde mensen -mogelijk een klein aantal - een geweldige respons hebben, wellicht tegen de 100% aan.

Anders gezegd: voor een (kleine) minderheid kan een op groepsniveau afgewezen interventie (en die de richtlijnen niet haalt) zeer effectief zijn. En als we weten *waardoor* dat komt, bijvoorbeeld vanwege een specifieke genetische constitutie (bij medicatie) of doordat de persoon (bij een psychologische interventie) de behandeling actief op zichzelf betreft, kunnen we niet alleen *voorspellen* dat interventie *x* bij persoon *y* (of een deelverzameling van *y*-mensen) een grote kans van slagen heeft, maar ook *verklaren* hoe dat werkt. Dit laatste veronderstelt kennis van de mechanismen. Vanuit deze gedachte worden thans al door onderzoekers de data van afgewezen medicijnen opnieuw bekeken - op zoek naar goudklompjes die door een 'verkeerde bril' op te zetten over het hoofd werden gezien. De evidence-based medicine heeft aanzienlijke resultaten geboekt met het houden van grote schoonmaak omdat 'altijd al twijfelachtige interventies' (nauwelijks effectief/schadelijk) stevig aan de tand zijn gevoeld. In de geneeskunde en deels ook in de psychiatrie heeft dat veel opgeleverd.

De recente opbrengst in de psychiatrie is evenwel zeer matig te noemen: we zien op populatieniveau nauwelijks verbetering in de behandelresultaten ook al worden 'goed onderzochte' methoden toegepast. Voor een deel komt dat omdat betrekkelijk laat wordt gehandeld. Maar de enorme heterogeniteit bij mensen verhindert dat binnen het huidige paradigma nog veel 'bewezen effectieve interventies' worden gevonden. Onderzoekers kunnen dat niet verhelpen door op allerlei variabelen te controleren -dat is veel te grofmazig. En dan nog: alles wat je vindt, genereert in het huidige paradigma een in statistische termen omklede uitspraak over 'groepen'. Wat dat betekent voor *dit* individu blijft ongewis.

De ontwikkeling van precisiepsychiatrie

De voorgaande gedachtegang heeft implicaties voor de psychiatrie. Het is verstandig de wetenschappelijke methode die wordt toegepast 'op zijn kop te zetten': *enerzijds* door steun te verlenen aan de altijd al op het individu gerichte hulpverlener, *anderzijds* door steun te verlenen aan wetenschappelijke methoden die voor concrete individuen relevante behandelstrategieën genereren.

Het lijkt onzinnig om voor elk individu een 'experiment' op te zetten, maar dat is niet juist. We kunnen het UMC in Utrecht als voorbeeld nemen: daar wordt daadwerkelijk in een lab een experiment verricht met een kweek van een paar cellen van een patiënt met een vorm van kanker, om vervolgens heel precies vast te stellen welke behandelingsstrategie (bijvoorbeeld een mix van medicijnen, die afzonderlijk onvoldoende effectief zouden zijn) de meeste kans van slagen heeft (FD, 6-7-2013). Zo'n strategie is

gebaseerd op een precieze analyse van de mutaties die zich in de kankercellen hebben voorgedaan, en die worden bekeken tegen de achtergrond van kennis over de mechanismen die bij mutaties een rol spelen. Dat men ook in het UMC nog geen wonderen kan verrichten, is vooral een kwestie van tijd (en geld): het duurt toch nog gauw twintig jaar voordat alle mutatie-mechanismen van kankercellen en daarop aansluitende behandelingen voldoende in kaart zijn gebracht.

Nu kan men gemakkelijk redeneren dat kankercellen veel minder complex zijn dan hersenen en dat de oncologie veel beter wordt gefinancierd. Dit laatste is zeker het geval maar is mede het gevolg van de resultaten die de oncologie de afgelopen decennia heeft geboekt. Hierdoor is de bereidheid toegenomen hierin te investeren. De psychiatrie heeft te maken met aandoeningen in de hersenen en het psychisch functioneren waar we nog onvoldoende van weten. Daardoor is het moeilijk goed te voorspellen wie wel of niet een ernstige stoornis ontwikkelt of bij wie bepaalde medicijnen of een psychologische behandeling wel of niet zal aanslaan. Hier komt bij dat de menselijke geest niet alleen object van zorg is, maar ook een essentiële motor vormt voor het herstel.

Toch kan er nu al veel gebeuren. Het ontwikkelen en verspreiden van een nieuwe wetenschapsfilosofische gedachte kan snel plaatsvinden. En een goede filosofie kan heel praktisch zijn. Ik vind het van groot belang om de wetenschapsfilosofische grondvesten van de huidige op *evidence* gebaseerde (onderzoeks)praktijk in de zorg goed te doordenken. Ik heb goede redenen om deze filosofie, en de daarop gebaseerde praktijk, om te keren. Met maar één doorslaggevende reden: het helpt niet voldoende, en de voordelen die er aan kleefden (de 'grote schoonmaak') zijn nu al gerealiseerd. Het ontwikkelen van een nieuwe filosofie kost weinig geld maar levert veel op: (a) besparen op betrekkelijk nutteloos en in zekere zin ook demoraliserend onderzoek, (b) investeren in experimenten die op individueel niveau toepasbare kennis genereert, én (c) het in gang zetten van een zoektocht naar mechanismen.

Ik denk dat we nu al veel betere resultaten kunnen boeken. Allereerst kunnen beschikbare databestanden over 'bewezen' maar vooral ook 'niet bewezen' of 'afgewezen' interventies opnieuw worden geanalyseerd. Men kan daarin op zoek gaan naar de kenmerken van de mensen die precisie in de zorg te bewerkstelligen. Het doel hiervan moet eenduidig gericht zijn op het achterhalen en toepassen van kennis om *eerder, meer, betere* en *blijvende* resultaten te boeken en met *minder* bijwerkingen. Mijn stelling is dat alleen een op het individu gefocuste onderzoekspraktijk en kennis-toepassing de impasse waarin de psychiatrie verkeert kan doorbreken. Dit heeft ook consequenties voor de DSM-5.

Precisiepsychiatrie en de DSM-5

Recent werd de DSM-5, het psychiatrisch classificatiesysteem, gepresenteerd. Veel wetenschappers zijn het erover eens dat een op symptomen gerichte classificatie, die bovendien gefixeerd is op 'eindstadia' van een atypische ontwikkeling, niet meer voldoet: (a) de variëteit die tussen mensen bestaat (binnen diagnostische categorieën) is groot en relevant; (b) de dynamiek die zich voordoet in de symptomen of disfuncties bij mensen is aanzienlijk en kan niet met de 'statische' DSM-categorieën adequaat worden 'gevangen'; (c) de overeenkomsten die er bestaan tussen bij wie een interventie - hoe dan ook - wél werkte, en aansluitend hierop te zoeken naar mogelijkheden om deze kennis effectief te benutten in de praktijk. Verder kunnen de databestanden die nu over cliënten in de zorg worden opgebouwd inhoudelijk sterk worden verbeterd, en deze kunnen vervolgens worden gebruikt als decor voor de op het individu gerichte diagnostiek. Hiermee kan bij wijze van spreken morgen al worden begonnen.

Dat er behoefte is aan meer kennis voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën, en vooral ook over de mechanismen en de determinanten of omstandigheden waaronder deze werken bij nader *gespecificeerde individuen*, is evident. Dit vereist een nieuw onderzoeksprogramma dat erop gericht is mensen in 'aparte' diagnostische categorieën (bijvoorbeeld schizofrenie of bipolaire stoornis) zijn minstens zo belangrijk als de uiterlijke verschillen op het niveau van symptomen. De psychiatrie bevindt zich in zekere zin in een 'permanente crisis'. Niet alleen omdat het niet lukt een voor alle betrokkenen aanvaardbaar classificatiesysteem te ontwikkelen, maar vooral ook omdat het niet lukt om vooruitgang te boeken in de klinische resultaten. Althans, niet een zodanige vooruitgang dat deze zichtbaar wordt in epidemiologische

kerncijfers.

De meest genoemde reden is dat psychische stoornissen in hun ontstaan en hun beloop zeer complex zijn. Maar dit verklaart slechts voor een deel de geringe vooruitgang. Belangrijker is dat psychiatrische hulp meestal vrij laat begint, en in veel gevallen mogelijk al 'te laat' ommet relatief eenvoudige middelen, minder ingrijpend en snel, een aanmerkelijke gunstige invloed te kunnen hebben op het 'atypische proces' en de beginstadia die aan een stoornis voorafgaan. De DSM is als gezegd gefixeerd op 'eindstadia' (zoals: 'wanneer kun je spreken van schizofrenie?' en niet: 'welke signalen kunnen wijzen op een sterk verhoogd risico op schizofrenie?'). Het geeft niet of nauwelijks aanwijzingen die behulpzaam kunnen zijn bij het vroeger signaleren (en als vervolg daarop vroeger handelen).

Een ander probleem bij de DSM is dat het, evenals de evidence-based medicine, is gebaseerd op kennis over populaties. Goed beschouwd worden de individuele verschillen statistisch 'weggewerkt' om tot algemene uitspraken te kunnen komen. Dat zou geen probleem zijn als individuele verschillen secundair zijn ten opzichte van de 'wezenlijke' kenmerken, maar er zijn goede redenen om hier anders over te denken. Anders gezegd: er zijn sterke argumenten om een classificatiesysteem te ontwikkelen dat 'radicaal' vertrekt vanuit de kenmerken van individuen in plaats van populaties. Het is goed mogelijk dat de huidige op symptomen gerichte benadering (zoals in de DSM wordt gevolgd) dan, zoals het Amerikaanse NIMH voorstelt, wordt gerelativeerd ten gunste van een op psychische functies en disfuncties gerichte benadering. En dat daardoor de basis kan worden gelegd voor een vroegtijdiger en meer op gezondheid in plaats van ziekte gerichte strategie.

Samenvattend

Ik vat het voorafgaande betoog samen.

In de eerste plaats is er sprake van een spagaat tussen de behoefte aan kennis over individuen en de beschikbaarheid van kennis over populaties. Door de toepassing van een onderzoeksmethode en manier van denken die is gericht op populaties, en waardoor de individuele heterogeniteit systematisch wordt genegeerd, is het twijfelachtig of er nog veel meer 'bewezen effectieve interventies' zullen komen. De oplossing hiervan is het radicaal leren denken over en te handelen gericht op het individu. Dit impliceert een op wetenschap gebaseerde houding, die de rug toekeert naar de in de afgelopen twee decennia gegroeide praktijk van evidence-based werken, of hoe men het ook maar wil noemen, en die gebaseerd is op kennis over populaties.

In de tweede plaats is er sprake van een verlamming met mogelijk demoraliserende effecten die het resultaat is van het - met steeds preciezere methoden - aan de tand voelen van 'mogelijk effectieve' interventies. Het is te verwachten dat hoe preciezer de tests, volgens het huidige paradigma, hoe minder er overblijft. Maar, is mijn stelling, de onderzoekers zetten niet alleen anderen, maar ook zichzelf in hun hemd. In dit 'oude' paradigma dragen alle participanten nieuwe kleren van de keizer.

In de derde plaats kunnen we een begin maken met precisiepsychiatrie. Daarvoor zijn nieuwe doelen noodzakelijk die kunnen werken als criteria waarmee we kunnen beoordelen of een bepaalde strategie werkt c.q. of betere resultaten worden geboekt. Ik formuleer het samengestelde doel van precisiepsychiatrie als volgt: het boeken van betere resultaten (in termen van klinisch, functioneel, maatschappelijk en persoonlijk herstel), bij *dit individu*, in *dit stadium*, met *deze kenmerken*; liefst *zo vroeg mogelijk* en tegen *zo min mogelijk kosten* (zo min mogelijk energie); liefst met *zo groot mogelijk bereik* (zoveel mogelijk mensen profiteren ervan); en, niet in de laatste plaats, met een *zo groot mogelijke kans* op participatie, regie en zelfregulatie bij de direct betrokkenen en/of belanghebbenden. Onder de vlag van 'precisiepsychiatrie' wil ik kortom een lans breken voor een GGZ die een einde maakt aan enkele (soms niet eens zo heel oude) tradities. Principes die daarbij in het geding zijn, betreffen:

1. Focus op het *individu*, en volg een op ontwikkeling gerichte systeembenadering, met het vizier gericht op het dagelijks leven en vroegtijdig handelen.

2. Vervang evidence-based medicine (richtlijnen gebaseerd op het denken in populaties) door *science-based medicine* (richtlijnen gebaseerd op het denken omtrent individuen en kennis van mechanismen).

3. Oriënteer je op *gezondheid* en relatieveer ziekte; versterk het belang van (actieve) *zelfregulatie* en relatieveer de betekenis van (passieve) behandeling.

Dit brengt de psychiatrie dicht bij een koers gericht op preventie en herstel.

Literatuur

Casey BJ ea (2013) DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nature reviews neuroscience* 14: 810-814

Gordon E & Koslow SH (eds) (2011) *Integrative neuroscience and personalized medicine*. Oxford: Oxford University Press

Jain KK (2009) *Textbook of personalized medicine*. Dordrecht: Springer

National Research Council (US) Committee on a framework for developing a new taxonomy of disease (2011) *Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington (DC): National Academies Press (US)