

OP WEG NAAR 'PERSONALIZED MEDICINE'

Behandeling antidepressiva afstemmen op het individu

Geneesmiddelen worden ontworpen voor 'de gemiddelde mens'. Maar niet elke patiënt reageert goed op behandeling, is ons allen bekend. De nieuwe medisch-wetenschappelijke stroming 'Personalized Medicine' pleit voor behandeling op maat. Behandeling van depressie kan verbeterd worden wanneer we een groep patiënten kunnen selecteren die goed reageert op een bepaald antidepressivum. Hierdoor kan eerder tot een geschikte behandeling worden gekomen, kan het aantal bijwerkingen verminderen en kunnen medische kosten bespaard worden.

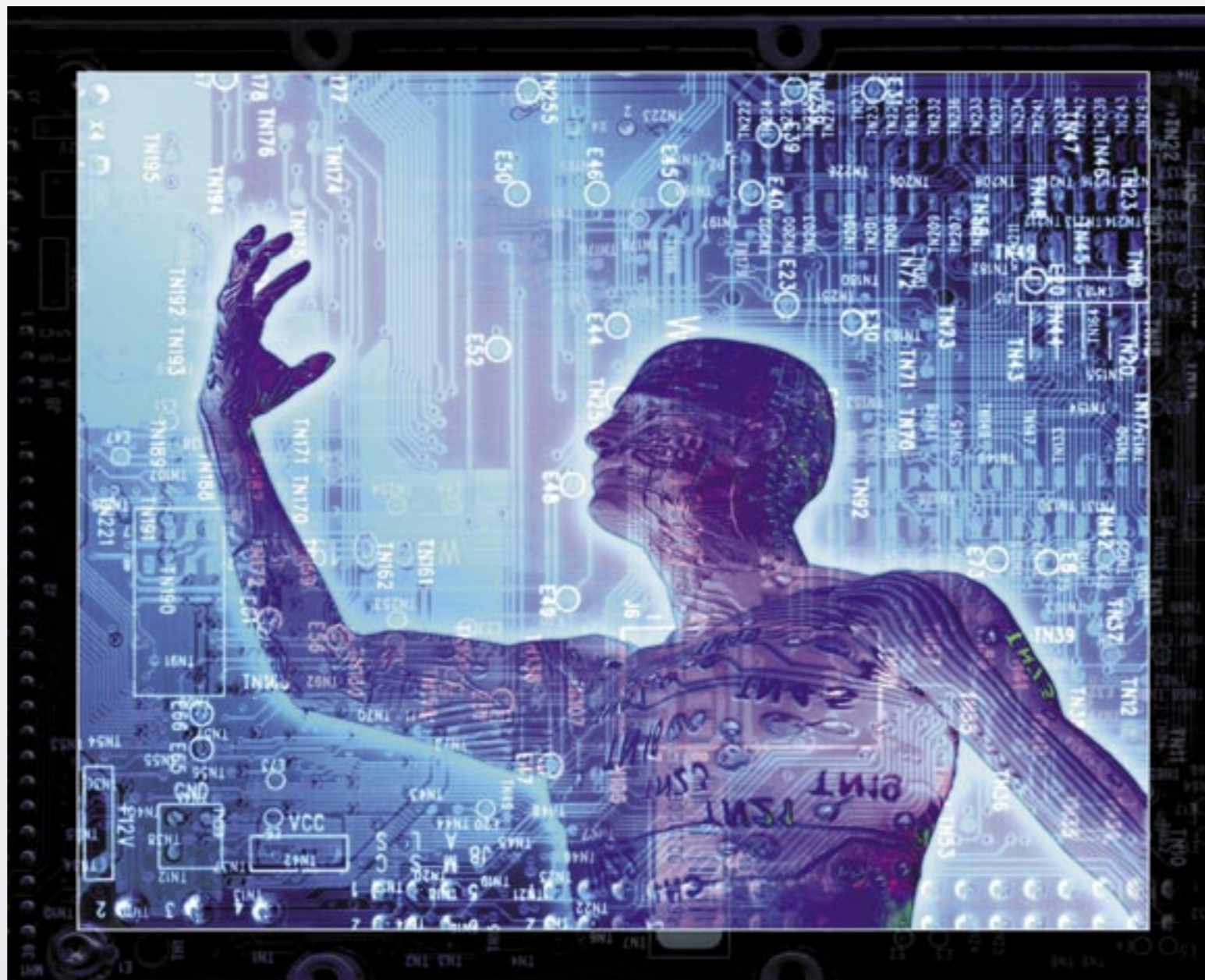
Inmiddels is er al een enkele vorm van gepersonaliseerde behandeling van een type borstkanker, waarbij patiëntselectie plaatsvindt door middel van genetische testen (Piccart-Gebhart e.a. 2005). In andere vakgebieden zoals de reumatologie is er tevens de roep om een individuele benadering van de behandeling met methotrexaat, omdat een groot deel van de patiënten niet goed reageert op dit medicijn (Rangathan e.a. 2006). Wat betekenen de termen 'Personalized Medicine' en 'biomarkers' en wat is de toegevoegde waarde ervan in de behandeling van depressie.

Effectiviteit van antidepressiva: een paradox

De werkzaamheid van antidepressiva is regelmatig onderwerp van discussie in de media. Verschillende studies suggereren dat antidepressiva een minimaal of geen effect hebben bij een milde of matig ernstige depressie (Fournier JAMA 2010; Kirsch et al 2008). Echter, in de grootste studie naar werkzaamheid van antidepressiva, de STAR-D trial, is gebleken dat antidepressiva in 47% van de gevallen bewezen effectief zijn na de behandeling van eerste keus (Trivedi e.a. 2006). Na vier behandelstappen (dosis verhoging, toevoeging van een tweede antidepressivum of overstap naar ander middel) is het herstel 67% (Rush 2006). De overige 33% heeft na deze behandelstappen geen baat bij antidepressiva. Gesteld kan worden dat antidepressiva bewezen effectief zijn, hoewel er in een grote subgroep van patiënten weinig effect wordt gezien.

'One size fits all'

In de Nederlandse richtlijnen wordt medicamenteuze



behandeling van depressie geadviseerd omdat het effectief is gebleken volgens het hoogste wetenschappelijk bewijsniveau (CBO richtlijn Depressie 2005). Dit staat in contrast met de kritiek en de genoemde lage effectiviteit. Mogelijk is deze paradox te verklaren door het feit dat antidepressiva bij het ene individu werkzaam zijn maar bij de ander helemaal niet. Ofwel, verwerping van de idee: 'one size fits all'. Tot op heden gebruikt de farmaceutische industrie immers deze slogan, omdat een bepaald medicijn voor iedereen bedoeld is. Ook wel logisch, omdat er geen mogelijkheid is (of was) om te voorspellen welke mensen wel en

welke mensen niet op een medicijn reageren. Daarom moeten we ons te-vreden stellen dat er geneesmiddelen worden gefabriceerd voor de 'gemiddelde' mens. Helaas zijn de bijwerkingen de prijs die er voor betaald moet worden.

Trial en error

Het is bekend dat antidepressiva veelvuldig worden voorgeschreven. In Nederland vindt behandeling met antidepressiva plaats in 73% van de eerste consultaties waarin de diagnose depressie gesteld wordt. Bij vervolgsconsulten stijgt dit percentage (Marwijk e.a. 2001).

Meestal start men met een SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) en wordt na enkele weken de werking met de patiënt geëvalueerd. Wanneer de patiënt geen baat zegt te hebben bij de SSRI, dan kan overgegaan worden naar de volgende behandelstap (CBO richtlijn 2005). Deze behandelstappen kunnen overkomen als een methode van 'trial en error' (proberen en missen). Omdat bijwerkingen geen zeldzaamheid zijn, draagt de patiënt soms 'de lasten zonder de lusten'. Het optreden van bijwerkingen en vertraging in de behandeling zijn frustrerend en komen de therapietrouw niet ten goede. Tevens kan de geloofwaardigheid van de arts hierdoor een flinke deuk oplopen. Bovendien is vertraging in de behandeling zeer ongewenst bij een invaliderende, langdurige ziekte, die samengaat met veel lijden en comorbiditeit. Al met al heeft de grote kritiek op antidepressiva een vruchtbare voedingsbodem.

Ruimte voor verbetering?

De vastgestelde lage effectiviteit van antidepressiva suggereert dat er ruimte is voor verbetering. De effectiviteit van antidepressiva zou verhoogd kunnen worden door aandacht te hebben voor individuele biologische eigenschappen. Het zou er wellicht toe kunnen leiden dat patiënten uit de subgroep 'responders' sneller geselecteerd worden. Om dit te bereiken zoeken wetenschappers de laatste jaren naar indicatoren, die kunnen voorspellen of een behandeling geschikt is voor een specifiek persoon. Deze indicatoren worden 'biomarkers' genoemd. Door het gebruik van biomarkers wordt de kans op therapie succes groter en, in het geval van antidepressiva, stijgt de effectiviteit (Lekman 2008). Twee belangrijke voorbeelden van biomarkers zijn genetische maten (genomarkers) en markers op basis van hersenactiviteit (elektro-encefalogram, EEG). Deze biomarkers zijn in verschillende wetenschappelijke onderzoeken aangewezen als veelbelovende voorspellers van behandel-effectiviteit van antidepressiva (Arias 2006; Serretti e.a. 2005; Hunter e.a. 2006). Therapie afstemmen op het individu aan de hand van biomarkers is 'Personalized Medicine' (Holsboer 2008) en dit zouden we kunnen vertalen als 'behandeling op maat'.

Praktisch voorbeeld van biomarkers

Inmiddels zijn er tientallen onderzoeken gepubliceerd over potentiële biomarkers, die mogelijk werking en

bijwerking van antidepressiva zouden kunnen voorspellen. Op de Amerikaanse universiteit UCLA (University of California, Los Angeles) is zelfs al meerdere malen succesvol onderzoek gedaan met een klein en praktisch EEG apparaat. Door middel van berekening van EEG maten 48 uur na starten met de medicatie, is hiermee tot op zekere hoogte te voorspellen of iemand baat heeft bij antidepressiva of niet. De onderzoekers menen hiermee de behandelings-effectiviteit met 10-20 % te verbeteren (Cook e.a. 2009). Wanneer dergelijke ontwikkelingen gerepliceerd worden dan zou het EEG mogelijk in de psychiatrische behandeling toegepast kunnen worden. In ieder geval is dit een mooi praktisch voorbeeld van 'Personalized Medicine'. Meer van dergelijke ontwikkelingen zullen volgen en worden door wetenschappelijke instanties aangemoedigd (<http://www.futuremedicine.com/page/journal/pme/aims.jsp>).

Echter, voordat biomarkers in de psychiatrische praktijk kunnen worden toegepast, zal er meer onderzoek gedaan moeten worden naar de robuustheid en voorspellende waarde van biomarkers in de behandeling van depressie.

iSPOT-D studie

In 2009 is een interessant onderzoek van start gegaan: de iSPOT-D studie (international Study to Predict Optimize Treatment in Depression). De iSPOT-D studie heeft als wetenschappelijk doel biomarkers te identificeren voor de behandeling van depressie. De studie is opgezet door een Australisch bedrijf, de Brain Resource Company (www.brainresource.com), dat gespecialiseerd is in EEG analyse en zich richt op onderzoek en ontwikkelingen op het gebied van 'Personalized Medicine'. De studie wordt uitgevoerd in vijf landen, in samenwerking met zeven universiteiten (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00693849>). De iSPOT-D studie streeft naar meer dan 2000 proefpersonen wereldwijd. In Nederland wordt de studie uitgevoerd door onderzoekscentra Brainclinics (Nijmegen) en PsyCare (Valkenburg), in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Nijmegen (UMCN) en geïnteresseerde huisartsen (www.brainclinics.com/iSPOT-D).

Conclusie

Ondanks veel kritiek worden antidepressiva het meest toegepast in de behandeling van depressie. Zij hebben echter nog een lage bewezen effectiviteit. Deze effectiviteit is mogelijk te verhogen door middel van biomarkers, waarmee men groepen patiënten zou kunnen selecteren, die baat hebben bij medicatie. Behandeling afstemmen op een individu door middel van biomarkers heet 'Personalized Medicine' en is 'behandeling op maat'. Genen en het EEG zijn veelbelovende biomarkers om de behandeling van depressie te verbeteren. Er wordt momenteel een groot internationaal

onderzoek uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de voorspellende waarde van biomarkers.

Niels Veth,
onderzoeksarts en promovendus
werkzaam bij Brainclinics en betrokken bij de
afdeling Psychiatrie van het UMCN,
hoofd coördinator van de iSPOT-D studie in Nederland.

Voor vragen en/of interesse in het onderzoek gelieve
graag telefonisch of per e-mail via onderstaande gegevens
contact op te nemen.

Telefoon werk: 024-7503505

E-mail: cpmveth@brainclinics.com

URL: www.brainclinics.com/iSPOT-D

TIP Zie het artikel Personalized Medicine op www.silhouet-online.nl door 'Personalized Medicine' in te typen in de zoekfunctie.

REFERENTIELIJST

- Arias** (2006) Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *J Affect Disord.* 90(2-3):251-6.
- Cook** (2009) Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression. *Psychiatry Res.* 174(2):152-7.
- Fournier e.a.** (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 303(1):47-53.
- Holsboer** (2008). How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci.* 9(8):638-46.
- Hunter** (2006). Changes in brain function (quantitative EEG concordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *Am J Psychiatry.* 163(8):1426-32.
- Kirsch e.a.** (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med.* 5(2):e45.
- Lekman e.a.** (2008) Pharmacogenetics of Major Depression: Insights from Level 1 of the STAR*D Trial. *Mol Diagn Ther* 12(5): 321-330.
- Marwijk, van e.a.** (2001) Antidepressant prescription for depression in general practice in the Netherlands. *Parm World Sci* 23(2):46-9.
- Piccart-Gebhart e.a.** (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 353(16):1659-72.
- Ranganathan e.a.** (2006). Methotrexate pharmacogenetics: first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54(5):1366-77.
- Rush e.a.** (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163(11):1905-17.
- Serretti** (2005). Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenet Genomics.* 15(2):61-7.
- Trivedi e.a.** (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163(1):28-40.