

De (on)mogelijkheden van precisiegeneskunde

Personalized medicine is meer dan behandelingen heel precies afstemmen op de individuele genetische opmaak van een patiënt. Wat komt er allemaal bij kijken en is het strikt genomen wel mogelijk? ‘Onderschat de rol van het toeval niet.’

Medisch maatwerk is van alle tijden. Van Hippocrates wordt al gezegd dat hij de behandeling van een patiënt afstemde op het onderzoek van de vier lichaamssappen: bloed, gele en zwarte gal en slijm. Personalized medicine – er is eigenlijk niets nieuws onder de zon. Toch kreeg de term pas vleugels na het gereedkomen van het humane-genoomproject in 2003. Sindsdien heeft *genome sequencing* een enorme vooruitgang geboekt; de kosten van het maken ervan zijn spectaculair gedaald – je hebt nu voor zo’n 3000 dollar een overzicht van je genen. Er zijn inmiddels ruim drieduizend genen bekend die ziektespecifieke mutaties veroorzaken en het aantal medicijnen dat farmaco-genomische informatie bevat is groeiende.

Vooraf de oncologie lijkt erbij gebaat. Jaap van der Stel, lector geestelijke gezondheidszorg aan de Hogeschool Leiden en senior onderzoeker bij GGZ inGeest, wijst in zijn publicaties graag op de voorbeeldige ontwikkelingen in dat vakgebied. ‘Daar heeft men vastgesteld dat wat “op zichzelf” voor een “gemiddelde groep patiënten” werkt, bij talloze patiënten geen effect heeft, of zelfs averechts werkt.’

De gerespecteerde status van de RCT in de geneeskunde zal daarvoor veranderen, vermoedt Van der Stel. Ook in zijn vak: de ggz. Nu nog krijgt een betrekkelijk homogene groep patiënten ver-

schillende soorten interventies, waarvan de effecten met elkaar en met een placebo worden vergeleken. ‘In personalized medicine gaat dat anders: dan geven we een heterogene groep patiënten dezelfde interventie en kijken we bij wie het werkt en bij wie niet. Zo deden wij bij Brijder-Parnassia (de verslavingsinstelling waar Van der Stel adviseur beleid is, *red.*) onderzoek naar de behandeling van cannabisverslaving bij jongeren. Volgens de beproefde evidencebased-medicinemethodiek maakte het niet uit welke behandeling we kozen: alles was ongeveer even effectief. Maar nadere analyse leerde dat een bepaalde groep jongeren beter af was met een gezinsgerichte therapie, terwijl andere daar minder baat bij hadden.’

Obama

In januari vorig jaar lanceerde president Obama een ambitieus programma: het ‘Precision Medicine Initiative’, waarvoor dit jaar 215 miljoen dollar beschikbaar is. Hij noemde ‘*precision medicine an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person*’. Dat was goed gezegd, want volgens de meeste deskundigen is personalized medicine inderdaad meer dan behandelingen heel precies afstemmen op de specifieke genetische opmaak van een patiënt. En ook bij Obama ging het niet alleen over kanker. Niet voor niets zong hij in zijn presentatie de lof van het weesgeneesmiddel ivacaftor voor patiënten met cystische fibrose (CF). Die lof illustreerde tegelijkertijd nog iets anders: veel personalized medicine bevindt zich nog in de fase van belofte. Dit medicijn is uitsluitend effectief bij een kleine groep patiënten (in Nederland zijn het er 35) met specifieke genetische mutaties. Voor verreweg de meeste CF-patiënten werkt het niet en zijn geen op hun genetische opmaak afgestemde andere medicijnen beschikbaar. Exemplarisch is ook dat het om een zeer duur medicijn gaat – ruim 200.000 euro per jaar per patiënt.

Veel personalized medicine bevindt zich nog in de fase van belofte



Waarachtige precisiegeneeskunde is een project van welhaast herculische proporties. Het vergt niet alleen kennis van het genoom, maar ook van het proteoom, metaboom, microbioom en het epigenoom.

Hindernissen

Zo zijn er nog wel een paar hindernissen te nemen, voordat personalized medicine over de volle breedte van de geneeskunde een feit zal zijn. Eén daarvan is: zoek en vind geschikte biomarkers. Volgens Alain van Gool, hoogleraar *personalized healthcare* aan de Radboud Universiteit in Nijmegen, wordt er volop aan gewerkt: 'AstraZeneca bijvoorbeeld heeft bij 70 procent van alle geneesmiddelen die ze ontwikkelen een begeleidende *diagnostic strategy*. Dat betekent dat ze een biomarker zoeken om daarmee patiënten te selecteren, die het meest geschikt zijn voor de behandeling.' Het is echter geen gemakkelijke zaak, dat opsporen van geschikte biomarkers. Van Gool houdt de ontdekking en ontwikkeling van biomarkers al geruime tijd bij. Jaarlijks worden er volgens hem tweeduizend (!) nieuwe biomarkers voor prostaatkanker gemeld in de wetenschappelijke literatuur. 'Dat zijn er vijf per dag. Daarentegen duurt valideren van één biomarker gauw één tot twee jaar, en het ontwikkelen tot een geaccepteerde diagnos-

tische test nog eens twee tot vijf jaar. Dat moet veel sneller. We weten bovendien dat in zo'n 60 procent van de gevallen de uitkomsten van de onderzoeksliteratuur niet zijn te reproduceren, omdat biologische reagentia en cellijnen verschillen of omdat studies statistisch *underpowered* zijn. Verstandiger is het daarom om niet op zoek te gaan naar weer een nieuwe biomarker, maar om te proberen de betrouwbaarheid en validiteit van de biomarkerstudies te verhogen. Maar helaas zijn bladen als Nature daar niet in geïnteresseerd; laat staan dat ze negatieve resultaten willen publiceren.'

Om die reden hebben drie umc's, TNO en zes bedrijven in Nederland het Biomarker Development Center opgezet om samen de meest kansrijke markers in de praktijk te ontwikkelen, en ook om nieuwe partners te helpen dit volgens best practice te doen.

Precisiepsychiatrie

Intussen ziet ggz-onderzoeker Jaap van der Stel personalized

medicine geleidelijk gestalte krijgen, ook in zijn vak. ‘Er zit veel in het vat.’ Hij geeft twee voorbeelden: ‘We weten dat er een correlatie bestaat tussen depressie en diabetes type 2. Maar pas recentelijk is er meer inzicht in de factoren die kunnen verklaren hoe en waarom bepaalde subgroepen of individuele patiënten met depressie wel, en andere toch geen diabetes 2 ontwikkelen. Of neem de kennis die we inmiddels hebben over subgroepen van patiënten met schizofrenie. Die kunnen we op genetisch niveau goed van elkaar onderscheiden. Straks kunnen we op basis daarvan voorspellen hoe de aandoening zich ontwikkelt en voor welke interventie we moeten kiezen.’ Van der Stel is ervan overtuigd dat zijn vakgebied op koers ligt: ‘We gaan van stepped care naar *matched care*, van domweg richtlijnen en classificaties volgen naar precisiepsychiatrie.’

Maar Van der Stel beseft ook dat waarachtige precisiegeneeskunde een project is van welhaast herculische proporties. Het vergt namelijk niet alleen kennis van het genoom, maar ook van



ONDERZOEK

In Nederland vindt nogal wat onderzoek plaats naar personalized medicine. Een paar voorbeelden.

- Vijf umc's gaan in samenwerking met industriële partners een METAscan ontwikkelen: een beeldvormingsinstrument gebaseerd op MRI, waarmee nauwkeurig de effecten van personalized medicine te volgen zijn door te kijken naar veranderingen in de stofwisseling.
- Op 1 januari 2016 is onder auspiciën van de EU een project gestart, gecoördineerd door het LUMC, dat tachtig genen die een rol spelen in de omzetting van geneesmiddelen in kaart zal brengen, waarna de informatie, in combinatie met richtlijnen, ter beschikking komt van artsen en apothekers.
- Het RIVM inventariseert de toepassingen van personalized medicine in Nederland en is bezig met een onderzoek naar de mogelijkheden van personalized medicine/farmacogenetica in de eerste lijn.
- Momenteel wordt een landelijk samenwerkingsverband opgetuigd, Health RI, met meer dan veertig partners, waaronder universiteiten, ziekenhuizen, onderzoeksinstituten en bedrijven, en gesteund door veel patiëntenorganisaties en financiers, waarin het bundelen van expertise en faciliteiten gericht op personalized medicine en health research centraal staat.

het proteoom, metabool, microbiom en het epigenoom. Al die kennis zou je moeten opslaan in een gigantische databank – overigens precies de ambitie van Obama's plan – om daar vervolgens individuele patronen in te ontdekken. Maar hoe doe je dat? Hoe maak je chocola van al die ‘big data’?

Exponentieel snel

Alain van Gool is daar niet zo bezorgd over omdat de ontwikkelingen in zijn vakgebied exponentieel snel gaan. ‘Als ik in het lab 1/20 microliter bloed voor analyse aan massaspectrometrie onderwerp, krijg ik anderhalf miljoen unieke signalen in één scan. Die zijn te herleiden tot zo'n veertigduizend stukjes eiwit. Een mooie proef omvat al gauw tweehonderd samples en geeft 2 terrabyte aan data. Dat vinden wij niet zoveel: big data is wat dat betreft een gehypte term – in de sterrenkunde staan ze daar helemaal niet van te kijken.’ Van Gool laat een cartridge van Philips zien. ‘Een lab op een chip’, verduidelijkt hij. ‘Als ik hier een druppel bloed op doe, heb ik twee minuten later een meting van acht moleculaire markers. Over tien jaar zijn het er geen acht, maar achthonderd! Dan nemen we al die data mee naar onze huisarts, en zeggen: “Ik voelde me niet zo goed. Dit is mijn profiel van de afgelopen maand. Wat is uw advies?”’ Laatst stond Van Gool voor een groep artsen in opleiding. Zij zagen die data letterlijk als een berg op zich afkomen. ‘Ik zei:

PREVENTIE

Preventie gaat fundamenteel veranderen, meent Alain van Gool: 'Auto's hebben honderden sensoren. Die waarschuwen je dat je tijdig moet tanken en dergelijke. Zulke sensoren gaan wij ook krijgen. Continu meten is namelijk beter; sommige biomarkers fluctueren enorm over de dag en individuen verschillen in dat opzicht sterk van elkaar. Zo'n sensor moet wel op de achtergrond blijven, totdat de biomarker boven een bepaalde grens komt en hij een alarmpje afgeeft. Ik heb mezelf regelmatig gemeten met allerlei tools. Uit ervaring weet ik: na een keer of twintig zien dat je in het goede gebied zit, ben je het checken beu.'

Een recent rapport van de Gezondheidsraad over biotechnologie is voorzichtig, misschien zelfs sceptisch: de raad ziet met de komst van dit type preventie risico's op onnodige ongerustheid. Verder zijn de meeste medische professionals überhaupt nog niet ingesteld op primaire preventie. En de artsen die dat wel zijn (zoals GGD-artsen, jeugd-artsen) richten zich vooral op de publieke gezondheid van grote groepen mensen en zijn nog niet ingevoerd 'in de relevantie van gepersonaliseerde genomische informatie voor preventie'.

Goed mogelijk dat op termijn de klassieke tweedeling van publieke en individuele gezondheidszorg wordt herzien. Maar, zo staat ook in het rapport, de verbanden tussen genetische opmaak, omgevings- en leefstijlfactoren en ziekte berusten op epidemiologisch onderzoek, waaraan veel statistiek te pas komt: 'Waakzaamheid blijft geboden voor een te groot optimisme ten aanzien van de hardheid van de verbanden en daarmee de mogelijkheden tot preventie.'

jullie staan er niet alleen voor. Er staat straks een heel team van specialisten klaar om dokters te helpen data te interpreteren.' De praktijk zal sterk veranderen, meent hij: 'Mensen zullen steeds meer hun eigen data meten, longitudinaal en op moleculair niveau. Al die gegevens zitten dan in de cloud. Patiënten zijn daarmee hun eigen norm; daar zullen artsen aan moeten wennen. Over tien jaar zullen we patiënten met behulp van al die biomarkers kunnen indelen. Dat is dan strikt genomen geen personalized maar eerder *stratified medicine* – het gaat om kleine groepen van op elkaar lijkende patiënten. De dokter moet nog steeds al die informatie afstemmen op de persoon tegenover hem, als een kundige gezondheidscoach.'

Personomics

En vereng personalized medicine daarbij vooral niet tot die labwaarden, genotypen en biomarkers; blijf vooral ook de rol van het toeval zien, nuanceert René Melis, senior onderzoeker bij de Afdeling Geriatrie van het Radboudumc. 'Ik zou daarom zeggen: achthonderd biomarkers op een chip; laten we dat vooral als lonkend perspectief vasthouden, want het betekent wetenschappelijke progressie. We moeten daar ook in de geriatrie niet met de rug naartoe gaan staan. Maar laten we het omarmen met realisme en toegeven dat de toekomst op individueel niveau onvoorspelbaar is. In mijn vakgebied nemen patiënten tachtig jaar omgevingsinvloeden mee. Reden waarom een Amerikaanse cardioloog de term *personomics* heeft gemunt; de specifiek persoonlijke omstandigheden van het individu dat voor je zit in de spreekkamer. Uiteraard houden we daar in de geriatrie rekening mee, maar dan vooral op basis van klinische intuïtie.'

‘Laten we toegeven dat de toekomst op individueel niveau onvoorspelbaar is’

Om zijn punt te illustreren geeft Melis graag het voorbeeld van een 93-jarige vrouw die sinds haar jeugd heeft gerookt en toch geen longkanker heeft gekregen. Hij heeft de fictieve casus ontleend aan de Britse epidemioloog George Davey Smith. 'Hoe kan dat? Hoe kan het dat die oude dame niet ziek is? Het verschil in kans op longkanker tussen rokers en niet-rokers wordt immers vrijwel geheel verklaard door roken. Het is dan ook goed mogelijk dat bij deze mevrouw het ontstaan van longkanker volstrekt gedetermineerd is. Stel daarom, zegt Smith, dat de 93-jarige dame wel degelijk een neoplastische cel heeft ontwikkeld. Maar dat op een dag de postbode binnenkomt met een postpakket, en met hem een vlaag frisse wind, die een hoestprikkel bij haar opwekt waardoor ze die cel uithoest, nog voordat die de kans heeft gekregen zich in te nestelen. Wat Smith maar wil zeggen: er zitten in de deterministische, causale keten allerlei individueel bepaalde stappen die we niet kunnen voorspellen, die daarom imponeren als toeval en bovendien ook geen enkele behandeling consequentie hebben. Ik vind: daar moeten we bij alle hoge verwachtingen van personalized medicine niet aan voorbijgaan.' ■

web

Meer informatie over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl