

TUSSEN DE OREN

Handboek schiet door

Hét handboek voor psychiaters is opnieuw in de revisie. Dertien wetenschappelijke werkgroepen schrijven aan de DSM5, de vijfde versie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Allen Frances, de Amerikaanse psychiater en oud-voorzitter van de DSM4, is uiterst kritisch over de herziening die nu in de maak is, vertelde hij tijdens het Selling Sickness-congres dat het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, vorige week in Amsterdam hield.

De wetenschappers die de DSM5 samenstellen, proberen zo compleet mogelijk te zijn. Wat is het probleem?

'De mensen in de werkgroepen hebben op de eerste plaats het doel vals negatieven (mensen wier stoornis niet wordt herkend, MvH) uit te sluiten: ze willen geen patiënt missen. Daarom introduceren ze nieuwe diagnoses en verlagen ze de drempels voor andere. Het doel is vroeger identificatie. Het effect is dat ze op die manier slechts een paar vals-negatieven oppopen, maar wel heel veel vals-positieven creëren: mensen die nu niet ziek zijn, maar straks volgens de nieuwe criteria wél.

'Dat moet je niet willen. Wij waren met de DSM4 heel conservatief en voorzichtig. Toch droegen we bij aan de autisme-epidemie, en zorgden we ervoor dat bipolair stoornis twee keer vaker voorkwam dan voorheen.'

Met name twee nieuwe diagnoses baren Frances zorgen: het Psychose Risico Syndroom (Psychosis Risk Syndrome, PRS) en de Gemengde Angst Depressie Stoornis (Mixed Anxiety Depression Disorder, MADD).

PRS wordt een 'disaster', zegt hij. 'Het probleem is dat kinderen die het risico lopen een psychose te ontwikkelen, niet adequaat geïdentificeerd kunnen worden. Op elk goed geïdentificeerd kind worden er drie tot negen onterecht aangewezen.'

Het gevolg daarvan zal zijn dat 'honderdduizenden' pubers en jonge adolescenten onnodig antipsychotische drugs voorgeschreven kunnen krijgen, voorspelt hij. 'Degene die PRS wil toevoegen, zegt: 'We geven zulke kinderen geen medicijnen, maar sociale ondersteuning. Ook kinderen die niet aan PRS lijden, kunnen daar hun voordeel mee doen.' Maar Amerikaanse klinici hebben in een zes minutenconsult helemaal geen tijd voor sociale ondersteuning. En dus krijgen die kinderen wel medicijnen. En lopen ze het risico op overgewicht, diabetes en een kortere levensverwachting.'

Voor MADD vindt Frances de drempel veel te laag. De symptomen die daar omschreven worden, lijken veel op de alledaagse problemen die mensen tegenkomen. Hij noemt dat 'medicaliseren van normaliteit', een bezwaar dat hij vaker laat horen. Bijvoorbeeld als het gaat om de, ook nieuwe, diagnose Minor Cognitieve Disorder. 'Die heb ik ook. Die hebben bijna alle mensen ouder dan 50 jaar. Je vergeet wel eens iets, of geen gezicht. En daar is niks aan te doen, dat hoort bij het ouder worden. Als je daar een stoornis

van maakt, gaan mensen zich alleen maar ellendig voelen.'

U vindt ook dat de diagnose ADHD te vaak wordt gesteld.

'Alle adolescenten hebben last van concentratiegebrek. En het verlangen naar stimulerende middelen voor recreatief gebruik is bij adolescenten groot. Ze willen daarom graag de diagnose hebben, zodat ze een recept krijgen en stimulerende middelen kunnen kopen.'

Dat er misbruik van wordt gemaakt, is toch een heel andere kwestie?

'Ik vind dat drugs legaal moeten zijn, maar ik denk niet dat medicijnen op die manier gebruikt moeten worden. Dat gebeurt wel als een diagnose zo gemakkelijk misbruikt kan worden. Het is een onbedoeld gevolg, maar het is wel een gevolg, en dat moet je je realiseren.'

Wat vindt u van het opspreken van volwassenen met ADHD?

'Concentratieproblemen maken zowel on-

derdeel uit van het dagelijks leven als van stoornissen. Daarom moet heel duidelijk zijn dat het probleem van vals-negatieven zo groot is, dat het alle onbedoelde gevolgen compenseert: mensen met bipolair stoornis die een stimulerend middel krijgen – dat wil je niet –, mensen die lijden aan middelgemisbruik – die wil je evenmin stimulerende middelen geven –, mensen met angststoornissen. Al deze mensen zijn vals-positieven. Er is geen enkele wetenschappelijke evidentie dat de volksgezondheid op deze manier verbetert.'

Het is opmerkelijk dat u als voorzitter van de DSM4 zo fulmineert tegen de DSM5. Waarom is dat?

'In de grond was de DSM4 ook niet nodig geweest.'

Wat zegt u nou?

'De DSM3 was een revolutie, omdat het voorzag in een manier voor psychiaters om het onderling eens te worden. In de DSM3 zijn voor het eerst criteria geformuleerd, en zo kon de psychiatrie een geloofwaardig medisch specialisme worden.'

Maar zou de wereld een slechtere plaats zijn geweest zonder de DSM4? Ik denk het niet. En is er nu een actuele noodzaak voor de DSM5? Ook niet.

De neurowetenschappen hebben een enorme ontwikkeling doorgemaakt, maar we weten nog steeds niet wat er bij psychopathologie mis gaat in het brein. Er is nog steeds geen biologische test.'

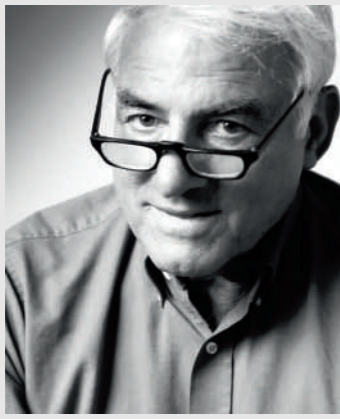
Dat zou de belangrijkste reden zijn voor een nieuwe DSM?

'Ja. Psychopathologie is niet alleen biologie, omgeving speelt daarbij ook een rol. Maar zolang we de oorzaken voor de verschillende typen psychopathologie niet begrijpen, is er geen sprake van een doorbraak.'

En totdat die doorbraak er is?

'Het is oké om bescheiden updates te maken van de DSM, maar in de grond hebben psychiaters genoeg aan de DSM3.'

Malou van Hintum



Psychiater Allen Frances.

Foto Peter van der Weeg

Inzamelen, zorgen en toch vooral ook genieten

Tom is 7 jaar. Jasper 5. Beiden hebben de dodelijke ziekte van Batten, waarbij zich afbraakstoffen opstapelen in de hersenen. Hoe is hun leven, hoe dat van hun omgeving? Welke hoop hebben ze? *De Volkskrant* gaat ze volgen. Door **Ellen de Visser**

W ie op bezoek komt bij Tom Philips krijgt een flesje met desinfecterende zeep in de handen gedrukt. De ziekte die de jongen sinds vier jaar in zijn greep houdt, heeft hem uiterst kwetsbaar gemaakt voor infecties. Boven het bed in de woonkamer hangen foto's van een lachende kleuter, het kind van vóór de diagnose. Nu kijkt hij nog wel naar het bezoek maar hij ziet niets meer; zijn ogen draaien weg. Of hij hoort wat we zeggen, is onduidelijk, zeggen zijn ouders. Tom kan niet meer praten, niet meer lopen en krijgt vloeibaar voedsel via een sonde in zijn maag.

Ga onmiddellijk extra zorg regelen, want voordat je het weet loop je achter de feiten aan. Dat was het advies dat de arts André en Willeke Philips meegaf toen hij in december 2006, de dag voor Kerst, het vonnis over hun zoon velde. Tom heeft de zeldzame erfelijke ziekte van Batten, de laat-infantiele variant. Tengevolge van een genetisch defect maakt zijn lichaam het enzym Tripeptidyl Peptidase 1 niet aan. Dat heeft grote gevolgen voor het functioneren van de lysosomen, de afval- en recyclingfabrieken in de cellen. Daar worden tal van stoffen door enzymen afgebroken tot kleinere stoffen die kunnen worden hergebruikt. In het lichaam van Tom veroorzaakt het ontbreken van een enzym een stapeling van afvalstoffen. Dat gebeurt in de hersencellen, met verwoestende gevolgen: in een paar jaar tijd vallen steeds meer hersenfuncties uit.

Willeke Philips las alles wat ze over de ziekte kon vinden en al heel snel was het 'keihard duidelijk', zegt ze: er bestaat geen behandeling. Hun zoon zal naar verwachting tussen de 8 en 12 jaar oud worden. Sindsdien doen ze er alles aan om de tijd die hem nog rest zo aangenaam mogelijk te maken. Vrienden hebben de stichting *Tom on the Move* opgericht en geld ingezameld. Daarvan is een bus gekocht zodat Tom in zijn rolstoel overal heen kan.

Zevenduizend kilometer westwaarts is ook een stichting opgericht die geld inzamelt, maar niet voor een bus. Vlak nadat ze uit Utrecht naar Chicago verhuisden, kregen de ouders van de nu 5-jarige Jasper Duinstra dezelfde diagnose te horen, maar in de VS vindt in tegenstelling tot Nederland wel onderzoek plaats naar de ziekte van Batten en daarop hebben zij hun hoop gevestigd.

Vorig najaar schreef *de Volkskrant* over de stichting *Jasper against Batten* die geld inzamelde voor het financieren van ex-

perimentele genterapie waarmee het voortschrijden van de ziekte zou kunnen worden vertraagd. De stichting is zeer succesvol, vertelt Boudewijn Duinstra, de vader van Jasper, een jaar later. Maar of zijn jongste zoon nog aan het onderzoek kan meedoen is onduidelijk. 'Hij loopt al niet meer zelfstandig, zijn zicht is veel minder geworden, hij praat niet meer. Hij is op het niveau beland van een kind van 1 jaar.'

In Nederland hebben Jasper en Tom een handvol lotgenoten, wereldwijd een paar honderd. De groep wordt nooit groter, patiëntjes overlijden jong. De ziekte van Batten is een van de vijftig lysosomale stapelingsziekten (afhankelijk van het ontbrekende enzym en het stapelingsproduct) en allemaal zijn ze even zeldzaam. Opmerkelijk genoeg is de belangstelling van wetenschappers en farmaceutische bedrijven voor die ziekten de afgelopen jaren enorm toegenomen, constateerde de Duitse hoogleraar

Michael Beck vorige maand in het tijdschrift *Expert opinion on emerging drugs*: de literatuurlijst die hij opstelde, telt een fors aantal recente studies.

Voor een aantal lysosomale stapelingsziekten is een behandeling ontwikkeld en veelbelovende therapieën staan op stapel. Maar bij de voortschrijdende beschadigingen in het lijf van Jasper en Tom staan artsen en wetenschappers vooralsnog machteloos. 'We lopen op tegen de grenzen van de wetenschap', zegt Frits Wijburg, hoogleraar kindergeneeskunde in het AMC, gespecialiseerd in metabole ziekten.

Het basisprobleem is bij alle lysosomale stapelingsziekten hetzelfde, vertelt hij. 'Als ik ouders uitleg dat bij hun kind een bepaald enzym niet werkt, zeggen ze logischerwijs: dan geef je dat enzym toch?' Het enzym is nog wel te produceren, zegt hij, maar het is heel moeilijk om dat in de lysosomen te krijgen én te regelen dat het enzym daar ook werkt. Bij de ziekte van Batten doet zich bovendien een complicerende factor voor: het enzym moet naar de hersencellen toe en stuit onderweg op de bloed-hersenbarrière, die de doorgang blokkeert. Wetenschappers over de hele wereld zijn op zoek naar een oplossing voor dat probleem.

Zo begint het AMC samen met het *Royal Manchester Children's Hospital* dit najaar aan een onderzoek waarbij twaalf kinderen met de stapelingsziekte MPS-III het enzym dat zij missen in hun ruggenmergvocht krijgen ingespoten. Bij MPS-III stapelt zich, net als bij Batten, een afvalproduct op in de hersencellen. 'Het ruggenmergvocht spoelt door de hersenen', legt Wijburg uit. 'We hopen dat we het enzym op die manier wel op de juiste plek kunnen krijgen.'

In New York probeert hoogleraar klinische genetica Ronald Crystal het met genterapie. Zestien jonge patiënten heeft hij geselecteerd, afkomstig uit de hele wereld. Hij zal gaatjes in hun schedel boren en een virus met genetisch materiaal inspuiten. Zes jaar geleden boekte hij met een vergelijkbare proef een gering maar toch hoopvol resultaat: de gezondheid van de kinderen verbeterde licht. Nu heeft hij een nieuw virus ontwikkeld, met meer distributiekracht.

De ouders van Jasper brachten met hun stichting geld bijeen om dat onderzoek te financieren maar de studie is uiteindelijk met overheidsgeld betaald. Crystal heeft strikte criteria voor deelname opgesteld en heeft bij de kandidaten tal van lichaamsfuncties getest. Jasper



Jasper en zijn vader Boudewijn. 'Ik blijf me maximaal inzetten om geld op te halen, maar vanaf nu ga ik ook meer van Jasper genieten.'

Foto's Joost van den Broek / de Volkskrant



Tom met zijn vader André. 'De signalen die hij geeft zijn vaak miniem, maar wij herkennen ze.'

heeft waarschijnlijk een te lage score behaald.

Naast het toedienen van het ontbrekende enzym en genterapie, zou stamceltherapie een derde behandelopectie kunnen zijn. 'Toegediende stamcellen van een gezonde donor nestelen zich in het beenmerg en vernieuwvuldigen zich. De witte bloedcellen die daaruit worden geproduceerd, komen in het hele lichaam, óók in de hersenen en geven daar het enzym af, vertelt Jaap-Jan Boelens, kinderarts-immunoloog in het UMC Utrecht.

Die uitgescheiden enzymen worden door andere cellen opgenomen. In Nederland is tot nu toe bij 45 patiënten met een stapelingsziekte een stamceltrans-

plantatie uitgevoerd, vrijwel allemaal in het UMC Utrecht.

Maar patiëntjes met de ziekte van Batten zijn ook hier in het nadeel: bij hen is op het moment van de diagnose al te veel onherstelbare hersenschade aange-

richt. En kapotte neuronen krijg je niet meer aan de praat. Ze komen daarom niet voor stamceltherapie in aanmerking, zegt Boelens.

De stichting van Jasper heeft nog meer troeven. Er is geld beschikbaar voor genetisch onderzoek in Iowa en North Carolina. En er is een studie in gang gezet bij *The Children's Hospital of Philadelphia*, waar wetenschappers tweeduizend negtig de ziekte van Pompe werd vastgesteld, net als Batten een zeldzame stape-

lingsziekte. Crowley nam ontslag, haalde tientallen miljoenen euro's op en ging samenwerken met een wetenschapper die veelbelovend onderzoek deed. Ze richtten het biotechbedrijf Novazyme op, dat later werd overgenomen door Genzyme. Het medicijn tegen de ziekte van Pompe kwam er. Over het verhaal van de vader die zijn doodzieke kinderen redde, werd dit jaar de film *Extraordinary Measures* gemaakt, met Harrison Ford in de hoofdrol.

'Don't hope for a miracle, make one' is de slogan van de film. Maar het scheppen dat dat wonder blijkt voor de ouders van Jasper niet eenvoudig. Een jaar nadat Boudewijn Duinstra zo hoopvol vertelde over de mogelijkheden die hij nog zag, is

Helaas is het niet zo simpel om alsnog het missende enzym op de juiste plek in de cellen te brengen

Helaas is het niet zo simpel om alsnog het missende enzym op de juiste plek in de cellen te brengen

de onvangenheid verdwenen. 'In het begin dacht ik: we doen genterapie en daar gaan we geld voor ophalen. Nu weet ik dat we de gezondheid van Jasper daarmee hooguit voor een paar jaar kunnen stabiliseren. De vraag is: moeten we hem dit alles nog aandoen? We worden ingehaald door de realiteit.'

Voor Wijburg en zijn collega-hoogleraar Ans van der Ploeg, kinderarts metabole ziekten in het Erasmus MC, zijn het herkenbare dilemma's. Het zou goed zijn, zeggen ze, als ouders van alle kinderen met een stapelingsziekte in een gespecialiseerd centrum terecht zouden komen. Twee jaar geleden zette het AMC het Amsterdam lysosomale centrum Sphinx op, vorig jaar volgde het Erasmus MC in Rotterdam met het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten. Diagnostiek, onderzoek, zorg en behandeling zijn er samengebracht.

De ouders van Tom hebben het 'omteam' in het leven geroepen: een groep van tien professionals die voor hem zorgen en persoonlijke aandacht geven. 'De tijd die we nog samen hebben tikt razendsnel door', zegt Willeke Philips.

Als zijn vader hem op schoot neemt, in twee grote kussens, maakt hij zachte gebedjes, en teken dat hij zich prettig voelt. 'De signalen die hij geeft zijn vaak miniem, maar wij herkennen ze', zegt André Philips.

Kinderarts Wijburg vertelt over de langzame aftakeling van patiëntjes waarvan hij in zijn ziekenhuis getuige is. 'Ouders zien de vermogens van hun kind langzaam afbrokkelen en staan er machteloos bij. Ze zoeken op het internet naar informatie en komen daarmee bij mij. Dan vragen ze me: staat dit allemaal te wachten? En dan moet ik ja zeggen.'

Boudewijn Duinstra heeft er met de fondsenwerving voor de stichting van zijn zoon een jaar lang een baan bij gehad, zegt hij. 'Ik blijf me maximaal inzetten om geld op te halen. Maar vanaf nu ga ik ook meer van Jasper genieten.'