

‘Duur Onbehandelde Psychose’ en het beloop van schizofrenie

L. DE HAAN, M.A. BOTTELIER

SAMENVATTING De literatuur betreffende de samenhang tussen de Duur van de Onbehandelde Psychose (DOP) en het beloop van schizofrenie en de (on)afhankelijkheid van de DOP van andere prognostische variabelen wordt besproken.

Herhaaldelijk is in uiteenlopende patiëntengroepen een verband gevonden tussen de DOP en het beloop van schizofrenie op korte en lange termijn. Inspanningen om de DOP te bekorten zijn waarschijnlijk zinvol om het beloop van schizofrenie te verbeteren. Het is echter onduidelijk in welke mate de DOP onafhankelijk is van andere, niet te beïnvloeden, prognostische factoren.

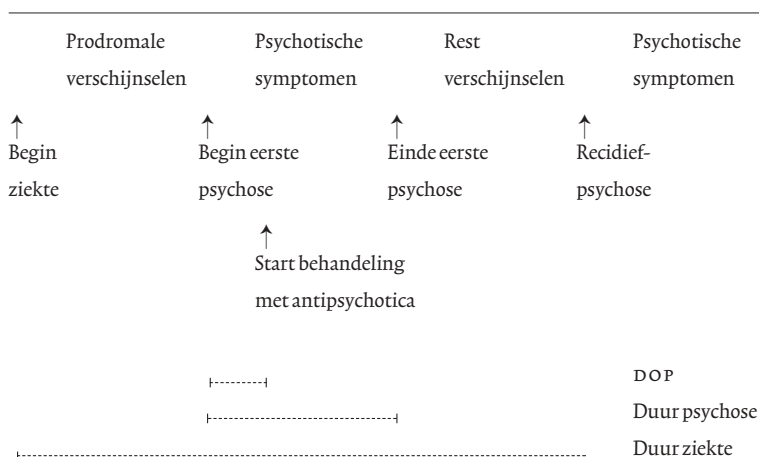
[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 4, 239-243]

TREFWOORDEN behandeluitstel, beloop, schizofrenie

Vroegtijdige behandeling van een eerste psychose heeft mogelijk niet alleen gunstige invloed op de korte termijn, maar zou ook het beloop van schizofrenie op langere termijn kunnen verbeteren. Bevestiging van deze hypothese is van groot belang omdat de Duur van de Onbehandelde

Psychose (DOP) in principe kan worden bekort. Dit artikel is een verslag van een literatuurstudie naar het verband tussen de DOP en het beloop van schizofrenie. Daarnaast wordt nagegaan of de DOP onafhankelijk is van andere prognostische variabelen. Als de DOP namelijk samen-

FIGUUR 1 Episoden rondom de eerste psychotische episode (aangepast naar Keshavan en Schooler [1992])



hangt met erkende prognostische factoren als 'de snelheid van ontstaan van psychotische symptomen' en 'premorbide functioneren', is de prognose waarschijnlijk niet te verbeteren door de DOP te bekorten.

METHODE

Artikelen zijn verzameld via Medline (1985-juli 1997; trefwoorden: duration, untreated, psychosis) en referentieonderzoek. De volgende criteria zijn gebruikt om publicaties te selecteren: (1) Patiënten dienden te voldoen aan de diagnose schizofrenie. (2) DOP moet gedefinieerd zijn als de tijd tussen het begin van psychotische symptomen en de eerste adequate behandeling met antipsychotica. De operationalisering van de DOP is problematisch. Het begin van een psychose is altijd retrospectief vastgesteld en het is vaak onduidelijk hoe ernstig deze was op het moment van begin van de psychose. Verder werd vaak aangenomen dat de eerste opname samenviel met de start van adequate antipsychotische behandeling. (3) De follow-upperiode moet minimaal één jaar bedragen aangezien de betekenis van de DOP voor het beloop pas duidelijk kan worden als aannemelijk is dat er niet alleen directe effecten van de behandeling worden gemeten.

In verband met de vraagstelling worden bovendien twee cross-sectionele onderzoeken die het verband tussen DOP en andere prognostische factoren onderzochten, besproken (Haas e.a. 1992; Larsen e.a. 1996).

RESULTATEN

Is er een verband tussen DOP en beloop? De onderzoeken verschillen sterk wat betreft diagnostiek, onderzoeksopzet, duur van follow-up, definitie van DOP, en maat van uitkomst. Om deze reden is het onderzoek gegroepeerd aan de hand van methodologische kenmerken:

1. Vergelijkende onderzoeken waarbij tijdens ini-

tiële behandeling gerandomiseerd al dan niet anti-psychotica werden gegeven.

Helaas is de vaststelling van de diagnose schizofrenie vaak slecht omschreven, is de aan randomisatie voorafgaande DOP onbekend en is de behandeling gedurende de follow-up ongecontroleerd. Twee onderzoeken rapporteren een betere uitkomst bij patiënten met een korte DOP (Wirt e.a. 1959, n = 80; May e.a. 1981, n = 228). Schooler e.a. (1967, n = 200) en Rappaport e.a. (1978, n = 127) vinden een betere uitkomst bij de placebogroep, die echter premorbide wel beter functioneerde en meer uitval vertoonde dan de antipsychoticagroep.

2. Onderzoeken met een lange follow-upduur.

Lo en Lo (1977) vonden een verband tussen een korte DOP enerzijds en remissie en minder negatieve symptomen na 10 jaar anderzijds (n = 133). De groep die na 10 jaar onderzocht kon worden, had echter vaker een steunend familielid dan de groep die uitviel. Over deze uitvallers, die waarschijnlijk een slechtere prognose hebben, geeft dit onderzoek geen uitsluitsel. Na 16 jaar follow-up van een cohort van 82 patiënten bleek remissie samen te hangen met een DOP korter dan een jaar (Aritome 1978).

Door alleen patiënten (n = 48) te onderzoeken die in staat waren hun sociale rol te hervatten, vermeden Anzai e.a. (1988) het probleem dat patiënten met een lange DOP mogelijk dezelfde zijn als patiënten met een slechte prognose om andere redenen (desorganisatie en het niet in remissie komen). Patiënten met een DOP langer dan één jaar liepen meer risico op een recidief.

Waddington e.a. (1995) en Scully e.a. (1997) onderzochten retrospectief 88 chronische patiënten. DOP werd gedefinieerd als de tijd tussen het begin van de psychiatrische opname en de start met antipsychotica. Patiënten werden voor 1950 opgenomen, toen antipsychotica nog niet beschikbaar waren. De in dit onderzoek vastgestelde DOP is vermoedelijk onderschat, aangezien de symptomen waarschijnlijk geruime tijd voor opname begonnen waren. Desondanks is de

DOP aanzienlijk: de 49 patiënten die in leven waren op het moment van de follow-upmeting, hadden een gemiddelde DOP van 13,7 jaar. De ernst van zowel de negatieve symptomen als van de algemene cognitieve functiestoornis bleek samen te hangen met de DOP. Er werd geen verband gevonden tussen DOP en positieve symptomen.

In het onderzoek van Harrison e.a. (1996) bleken leeftijd, geslacht, huwelijkse staat en snelheid van ontstaan van symptomen alleen voorspellende waarde te hebben voor ambulante behandelde patiënten (n = 99). In deze groep patiënten hing een DOP langer dan 6 maanden samen met een slechtere uitkomst na 13 jaar.

Wiersma e.a. (1998) onderzochten een incidentiecohort van 82 patiënten gedurende 15 jaar. Bij 60% volgde direct na het ontstaan van de eerste psychose een behandeling, 40% had een DOP van gemiddeld 3 maanden. Zelfs dit betrekkelijk korte behandeluitstel bleek verband te houden met een langere duur van de eerste psychotische episode en met een kortere periode van volledige remissie.

3. Onderzoeken waarin gecontroleerd is voor anti-*psychoticagebruik* gedurende het beloop.

DOP bleek geassocieerd met het niveau van remissie en met de tijd tot remissie optrad (n = 70, Loebel e.a. 1992). Verder hing DOP langer dan 1 jaar samen met een hoger percentage recidieven gedurende 2 jaar (n = 120, Crow e.a. 1986). In beide onderzoeken is de vaststelling van de DOP dubieus. In het onderzoek van Loebel e.a. bleek 30% van de patiënten voorafgaand aan de klinische behandeling antipsychotica te hebben gebruikt. In het onderzoek van Crow e.a. werd de DOP gedefinieerd als de tijd tussen ontstaan van de ziekte en aanvang van het onderzoeksprotocol. Het is onbekend of patiënten in deze periode antipsychotica kregen voorgeschreven.

Bij 36 patiënten met een DOP van gemiddeld 3,2 jaar bleek een verband tussen DOP en de mate van respons na een half jaar behandeling met antipsychotica (Szymanski e.a. 1996).

Bij 76 patiënten met een gemiddelde DOP van 5,6 maanden bleek geen verband tussen DOP en recidief en tussen DOP en psychopathologie gedurende het beloop van gemiddeld 34 maanden (Linszen e.a. 1998).

Is DOP onafhankelijk van andere prognostische variabelen? Hoewel er verband is gevonden tussen DOP en beloop in patiëntengroepen die sterk varieerden wat betreft aanwezigheid van andere prognostische factoren, kan men niet concluderen dat DOP een onafhankelijke prognostische factor is. Daarvoor is er in het gerefereerde onderzoek te veel onzekerheid betreffende andere factoren die het verband tussen DOP en prognose kunnen beïnvloeden.

In een aantal onderzoeken is het verband tussen DOP en *premorbid functioneren* expliciet onderzocht. Haas e.a. (1992) vonden geen verband tussen DOP en het premorbid functioneren. Larsen e.a. (1996) vonden bij mannen een slechter premorbid functioneren en een snellere achteruitgang in functioneren dan bij vrouwen. Binnen de sekse konden zij geen significante correlatie tussen premorbid functioneren en DOP vinden. Bij Loebel e.a. (1992) bleek het niveau van remissie zowel door de DOP als door het premorbid functioneren gedurende de late adolescentie beïnvloed te worden. Ook naar het verband tussen DOP en de *snelheid van ontstaan van psychotische verschijnselen* is onderzoek gedaan. In het onderzoek van Loebel e.a. (1992) bleek het verband tussen de DOP en de tijd tot remissie en het niveau van remissie onafhankelijk van de snelheid van ontstaan van psychotische verschijnselen. Ook Aritome (1978) vond geen verband tussen DOP en snelheid van ontstaan van psychotische verschijnselen.

Hoewel de wijze van ontstaan in het onderzoek van Wiersma e.a. (1998) de meest invloedrijke voorspeller was, bleek de prognostische invloed van DOP ook onafhankelijk van een sluipend begin van de psychose. Haas e.a. (1992) evenals Larsen e.a. (1996) vonden daarentegen wel een verband tussen een sluipend begin van de stoor-

nis, negatieve symptomen en een lange DOP.

BESPREKING EN CONCLUSIE

Herhaaldelijk is een verband gevonden tussen DOP en beloop van schizofrenie op de korte en lange termijn (vooral als de DOP langer is dan een jaar). Dit verband werd aangetroffen bij groepen patiënten die varieerden in de mate waarin andere prognostisch ongunstige factoren aanwezig waren. Gezien de replicaties lijkt het onwaarschijnlijk dat dit verband veroorzaakt wordt door toevalsfouten. De kracht van deze conclusie wordt beperkt door het ontbreken van algemeen gebruikte criteria met betrekking tot de diagnose, het begin van psychotische verschijnselen en het startmoment van een adequate behandeling met antipsychotica.

Aangezien de onderzoeksresultaten elkaar tegenspreken, is het nog niet duidelijk in welke mate DOP onafhankelijk is van andere, niet te beïnvloeden, prognostische factoren. De mate waarin versturende variabelen een rol spelen en waarin verkorting van DOP de prognose gunstig beïnvloedt, kan nog niet worden vastgesteld. Hiervoor is prospectief gecontroleerd interventieonderzoek nodig waarin de DOP wordt gemanipuleerd. Toch achten wij inspanningen om een lange DOP te bekorten nu al zinvol, aangezien er vele aanwijzingen zijn voor een betere prognose bij een korte DOP.

LITERATUUR

- Anzai, N., Okazaki, Y., Miyauchi, M., e.a. (1988). Early neuroleptic medication within one year after onset can reduce risk of later relapses in schizophrenic patients. *Annual Report Pharmacopsychiatric Research Foundation*, 19, 258-265.
- Aritome, T. (1978). A study on the longterm prognosis of schizophrenia under psychotropic drug medication. *Jikeikai Medical Journal*, 25, 269-286.
- Crow, T.J., MacMillan, J.F., Johnson, A.L., e.a. (1986). II. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *British Journal of Psychiatry*, 148, 120-127.
- Haas, G.L., & Sweeney, J.A. (1992). Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 373-385.
- Harrison, G., Croudace, T.C., Mason, P.I., e.a. (1996). Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 26, 697-705.
- Keshavan, M.S., & Schooler, N.R. (1992). First-episode studies in schizophrenia: Criteria and characterization. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 491-513.
- Larsen, T.K., McGlashan, T.H., & Moe, L.C. (1996). First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 241-255.
- Linszen, D., Lenior, M., De Haan, L., e.a. (1998). Early intervention, untreated psychosis and the course of early schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172 (suppl. 33), 84-89.
- Lo, W.H., & Lo, T. (1977). A ten year follow-up study of Chinese schizophrenics in Hong Kong. *British Journal of Psychiatry*, 131, 63-66.
- Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M.J., e.a. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1183-1188.
- May, P.R.A., Tuma, A.H., & Dixon, W.J. (1981). A follow-up study of results of five forms of treatment. *Archives of General Psychiatry*, 38, 776-784.
- Rappaport, M., Hopkins, H.K., Hall, K., e.a. (1978). Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *International Pharmacopsychiatry*, 13, 100-111.
- Schooler, N.R., Goldberg, S.C., Boothe, H., e.a. (1967). One year after discharge: Community adjustment of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 123, 986-995.
- Scully, P.J., Oakley, G., Kinsella, A., e.a. (1997). Psychopathology, executive (frontal) and general impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 1303-1310.
- Szymanski, S.R., Tyrone, D.O., Cannon, D., e.a. (1996). Course of treatment response in first episode and chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 519-525.
- Waddington, J.L., Youssef, H.A., Kinsella, A. (1995). Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 25, 849-857.
- Wiersma, D., Nienhuis, F.J., Slooff, C.J., e.a. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: A 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 75-85.
- Wirt, R.D., & Simon, W. (1959). *Differential treatment and prognosis in schizophrenia*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, Publisher.

AUTEURS

L. DE HAAN en M.A. BOTTELIER zijn respectievelijk psychiater in het Academisch Medisch Centrum, Adolescentenkliniek, Universiteit van Amsterdam, en arts-assistent in het psychiatrisch ziekenhuis Zon en Schild te Amersfoort.

Correspondentieadres: L. de Haan, Psychiatrisch centrum, Adolescentenkliniek, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-10-1998.

SUMMARY 'Duration of Untreated Psychosis' and the course of schizophrenia – The relation between DUP and the course of schizophrenia, and the extent in which DUP is independent of other prognostic variables will be discussed. Repeatedly a relation has been found between DUP and the course of schizophrenia in different groups of patients. Decreasing DUP probably improves outcome. It remains unclear if DUP is independent of other prognostic factors.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 4, 239-243]

KEYWORDS outcome, schizophrenia, treatmentdelay