

Korte bijdrage

Zin en onzin van detectie van pre-schizofrenie

door J. van Os

Samenvatting

Detectie van pre-schizofrenie in de populatie met behulp van bijvoorbeeld vragenlijsten is zinloos. De prevalentie van pre-schizofrenie in de populatie is zo gering dat de voorspellende waarde van (combinaties van) risico-indicatoren te laag is om van nut te kunnen zijn. Met behulp van het filtermodel van Goldberg en Huxley wordt aangetoond dat ontwikkeling van screening op pre-schizofrenie wellicht zinvol is in de populatie van de ambulante GGZ, eventueel in combinatie met voorlichting van eerstelijnsinstanties. Pre-schizofrenie moet men trachten te diagnosticeren in de eigen praktijk, niet in de populatie.

Inleiding

Schizofrenie is een multifactorieel ziektebeeld met een lage incidentie (0,025% per jaar) maar met een grote kans op chroniciteit, resulterend in een aanzienlijk hogere prevalentie (0,6%). Het beloop is moeilijk te beïnvloeden. Mede hierom is de laatste jaren meer aandacht besteed aan detectie van, en mogelijke interventies bij, individuen die weliswaar een hoog risico hebben, maar (nog) niet de ziekte zelf. Het idee is om de pre-schizofrene toestand te couperen voordat zij zich verder kan ontwikkelen. Deze vorm van primaire preventie wordt in de epidemiologie ook wel aangeduid als de *high-risk* methode. Dit is dus niet hetzelfde als vroege detectie en behandeling van schizofrenie. Hier is de ziekte immers al begonnen en is er dus sprake van secundaire preventie.

Voor het bedrijven van deze vorm van primaire preventie heeft men indicatoren nodig die op een risicovolle toestand (*high-risk*) wijzen. In de literatuur worden bijvoorbeeld genoemd: kortdurende en/of lichte psychotische symptomen, schizotypische trekken, sociale achteruitgang en aanwezigheid van een eerstegraads familielid met psychose in de voorgeschiedenis (Yung e.a. 1996a, 1996b). Bepaalde populaties kunnen worden geselecteerd op deze karakteristieken teneinde gevallen van pre-schizofrenie te kunnen identificeren. Hierbij kunnen enige kanttekeningen worden geplaatst.

Is de *high-risk* methode überhaupt zinvol?

Hoewel het intuïtief een goede strategie lijkt om mensen met een hoog risico te identificeren om de ziekte te voorkomen, is het maar de vraag of dit, vanuit het perspectief van de algemene gezondheidszorg, ook daadwerkelijk zo is (Rose 1993). Eén ding is namelijk zeker: hoe effectief de *high-risk* interventie ook mag zijn, de incidentie van schizofrenie zal nauwelijks veranderen. Dit lijkt paradoxaal, maar kan worden verduidelijkt als men bedenkt dat bijvoorbeeld een forse verhoging in de taxatie van de zeer vermogenden de inkomsten van de staat nauwelijks doet stijgen. De lage prevalentie van de zeer vermogenden in relatie tot de modale inkomens maakt dat de impact van toegenomen taxatie verwaarloosbaar is. Hetzelfde geldt voor de bovengenoemde risico-indicatoren voor schizofrenie. Aanwezigheid van bijvoorbeeld een eerstegraads familielid met schizofrenie doet het risico op psychose weliswaar toenemen met een factor 10, maar de overgrote meerderheid van schizofrene patiënten heeft geen eerstegraads familielid met psychose en de overgrote meerderheid van mensen met een psychotisch eerstegraads familielid zal nooit schizofrenie ontwikkelen. Screening voor pre-schizofrenie in eerstegraads familieleden zal dus, zelfs als er een geschikte behandeling bestond, weinig impact hebben op de totale incidentie van psychotische ziektebeelden.

Men kan echter stellen dat, zelfs als de *high-risk* methode de incidentie van psychotische stoornissen in de populatie niet noemenswaardig zal veranderen, het toch zinvol kan zijn om in individuele gevallen veel leed te voorkomen door vroeg in te grijpen. Maar is identificatie van deze individuen door middel van screening op pre-schizofrenie in de populatie met behulp van risico-indicatoren mogelijk? Het antwoord is: nee. De volgende drie factoren zijn hierbij van belang: (1) de specificiteit van de risico-indicator, (2) de sensitiviteit van de risico-indicator, en (3) de prevalentie van pre-schizofrenie in de populatie (Van Os e.a. 1997).

Lage specificiteit van risicofactoren

Met de specificiteit van de risico-indicatoren voor schizofrenie is het net zo als met de stelling: alle olifanten zijn dieren, maar niet alle dieren zijn olifanten. Hoe zeldzamer het dier in kwestie, des te meer deze stelling opgaat. Dit geldt ook voor de risico-indicatoren voor schizofrenie: ze zijn veel prevalenter dan pre-schizofrenie. Dit resulteert in lage specificiteit. Zelfs individuele psychotische symptomen zoals wanen en hallucinaties zijn veel prevalenter in de populatie dan schizofrenie of pre-schizofrenie (Eaton e.a. 1991; Van Os e.a. 1998). Lage specificiteit resulteert in lage voorspellende waarde van een risicofactor. Slechts 10% van de mensen met een eerstegraads familielid met schizofrenie

ontwikkelt zelf de ziekte op een bepaald moment tussen het 15e en het 65e levensjaar. De kans dat iemand van twintig met een positieve familieanamnese in *het komende jaar* schizofrenie zal ontwikkelen, kan op basis van standaard epidemiologische gegevens worden berekend op ongeveer $10\% \times 0,1 = 1\%$. De voorspellende waarde van een positieve familieanamnese is dus te laag om van praktische waarde te kunnen zijn.

Lage sensitiviteit van risico-indicatoren

Aangezien schizofrenie een multifactoriële aandoening is, zal aanwezigheid van een bepaalde risico-indicator slechts een klein gedeelte van de totale populatie van mensen met pre-schizofrenie betreffen. Slechts 20% van de mensen met schizofrenie heeft bijvoorbeeld een eerste-graads familielid met de ziekte. Als men dus screent op basis van aanwezigheid van een positieve familieanamnese, kan 80% van de mensen met pre-schizofrenie nooit worden geïdentificeerd. Een dergelijke strategie is niet effectief.

Lage prevalentie van pre-schizofrenie in de populatie

Pre-schizofrenie is een toestand van transitie (naar schizofrenie), en de prevalentie in de populatie zal dus dichterbij de buurt van de schizofrenie-incidentie (nieuwe gevallen) dan de schizofrenieprevalentie (bestaande gevallen) liggen. De prevalentie van pre-schizofrenie in de populatie is dus laag. Dit is belangrijk, zoals blijkt uit het volgende voorbeeld. Zelfs indien (1) voorbijgaande en kortdurende betrekkingsswanen voorafgaan aan schizofrenie in 50% van de gevallen (sensitiviteit 50%), (2) de specificiteit van deze betrekkingsswanen 90% is, en (3) de pre-schizofrene toestand een prevalentie heeft van 0,05% in de populatie, is de voorspellende waarde van deze risicofactor slechts 0,25%. Met andere woorden: van de 1000 *high-risk* mensen hebben er slechts twee à drie pre-schizofrenie.

Nog lagere sensitiviteit van combinaties van risico-indicatoren

De voorspellende waarde kan worden verhoogd door de specificiteit van de risico-indicatoren te verhogen. Volgens een Australische groep zou een combinatie van zogenaamde *trait*- (bijv. positieve familieanamnese) en *state*- (bijv. voorbijgaande betrekkingsideeën) risico-indicatoren de specificiteit, en daarmee de voorspellende waarde, verhogen (Yung e.a. 1996a, 1996b). Toch zijn er ook belangrijke nadelen verbonden aan deze methode. Ten eerste is de impact van een verhoging van de specificiteit te gering om de voorspellende waarde veel te ver-

hogen. Onderzoek in het Engelse geboortecohort van 1946 heeft aangetoond dat zelfs een combinatie van risico-indicatoren met een gezamenlijk relatief risico van 10 een voorspellende waarde op schizofrenie had van slechts 1,2% (Jones & Van Os 1998). In het bovenstaande voorbeeld met betrekkingsswanen zal zelfs bij 99% specificiteit de voorspellende waarde slechts 2,5% zijn.

Een ander belangrijk nadeel is dat bij combinaties van risicofactoren de sensitiviteit steeds lager wordt. Stel dat van bijvoorbeeld 100 mensen met pre-schizofrenie 20% risico-indicator A heeft, 25% risico-indicator B en 15% risico-indicator C. Het aantal mensen met risico-indicator A, B én C is dan misschien maar 5%, hetgeen betekent dat de screeningsstrategie hoogstens 5% van alle potentiële gevallen kan ontdekken.

Ethische kwesties

Uit het bovenstaande volgt dat als men bijvoorbeeld vragenlijsten laat invullen op scholen, vele adolescenten voortekenen van schizofrenie zullen vertonen (tot 50% in een onderzoek van McGorry e.a. 1995). Dit zijn vrijwel allemaal vals positieven, en zelfs al was dat niet zo, dan is er niet correct gehandeld door een stigmatiserende waarschijnlijkheidsdiagnose te stellen zonder dat er een hulpvraag is, en zonder dat er een mogelijkheid voor geschikte behandeling bestaat. Screening is alleen zinvol indien er een (wens tot) behandeling bestaat voor het preklinische beeld, en wel één die minder erg is dan de kwaal in kwestie. Behandeling voor pre-schizofrenie bestaat niet, hoewel men de persoon eventueel kan vervolgen opdat behandeling vroeg kan beginnen (aangeduid met *monitoring and care*). Indien er echter geen hulpvraag bestaat, is het niet mogelijk een persoon te vervolgen omdat er misschien schizofrenie zal ontstaan.

Interpretatie van het Australische onderzoek

Het bovenstaande lijkt niet compatibel met het eerdergenoemde Australische onderzoek, volgens hetwelk de combinatie van *trait*- en *state*-risico-indicatoren een voorspellende waarde (*transition rate*) van rond de 50% zou hebben (Yung e.a. 1996a, 1996b). Het probleem is echter dat in dit onderzoek de voorspellende waarde als zodanig niet kan worden vastgesteld, omdat alleen de personen die voldeden aan de criteria van de risico-indicatoren werden gevolgd om te zien wat hun *transition rate* was. Dit schept een tautologische situatie, want als de mensen in de groep die niet werden vervolgd, óók een hoge *transition rate* blijken te hebben (hetgeen waarschijnlijk is), is de voorspellende waarde van de risico-indicatoren immers nul!

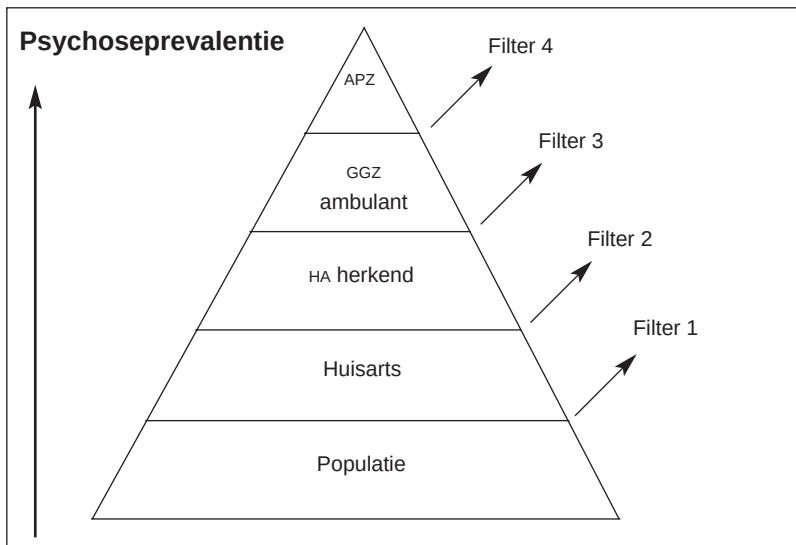
In het Australische onderzoek is aangetoond dat het mogelijk is, onder andere door de reclamecampagne bij huisartsen voor vroegdetectie

van psychotische symptomen, een groep van mensen naar de GGZ te 'trekken' die bij het eerste contact nog niet aan de conventionele criteria voor schizofrenie voldeden, maar die met de tijd steeds psychotischer werden. Of dit iets te maken heeft met de gebruikte *trait*- en *state*-indicatoren blijft vooralsnog echter onduidelijk.

De enige oplossing: screen niet in de populatie, maar in de GGZ

De voorspellende waarde van risico-indicatoren kan (statistisch gezien) op effectieve wijze worden verhoogd door populaties te screenen met een hoge prevalentie van pre-schizofrenie. Zo zou in het eerder beschreven voorbeeld van de voorspellende waarde van voorbijgaande betrekkingswaarden de voorspellende waarde van 0,25% naar 26% zijn gestegen, indien de prevalentie van pre-schizofrenie in de populatie niet 0,05% maar 5% was geweest.

De vraag is waar een populatie kan worden gevonden met een hoge prevalentie van pre-schizofrenie, waar screening met behulp van risico-indicatoren kan worden ontwikkeld. Het filtermodel van Goldberg en Huxley (1980) toont dat de prevalentie van psychose steeds hoger wordt naarmate filters worden gepasseerd (figuur 1). Op het niveau van de populatie en in de huisartsenpraktijk is de prevalentie van (pre-)schizofrenie te laag om screening ethisch en praktisch uitvoerbaar te maken. Op het niveau van de ambulante GGZ liggen de verhoudingen al anders. Het is hier dat van het Australische onderzoek kan worden geleerd. De Australische ervaring toont namelijk aan dat indien in de GGZ een speci-



Figuur 1: GGZ filtermodel

aal team in het leven wordt geroepen voor de vroege behandeling van psychose, en de eerstelijnsinstanties hier door middel van voorlichting bewust van worden gemaakt, er een populatie op het niveau van de GGZ terecht komt die een grote kans heeft op het ontwikkelen van schizofrenie (dus met een hoge prevalentie van pre-schizofrenie). In deze situatie is het mogelijk om diverse screeningscriteria te toetsen op hun voorspellende waarde, mits zowel de groepen met als zonder de risico-indicatoren worden opgevolgd. Het is in dit geval ook ethisch toelaatbaar om te screenen, in tegenstelling tot screening in de populatie. Op het niveau van de GGZ-‘(pre)psychosekliniek’ heeft men immers te maken met personen die de filters van hulpvraag en eerste herkenning (op de een of andere manier – ook dit is belangrijk om verder te onderzoeken) al gepasseerd zijn, en bij wie de prevalentie van pre-schizofrenie voldoende hoog is om screeningsonderzoek zinvol te maken.

Conclusie

Screenen op pre-schizofrenie moet men in de eigen praktijk, niet in de populatie.

Summary: Sense and nonsense of detection of pre-schizophrenia

It is not feasible to screen for cases of pre-schizophrenia in the general population. The prevalence of pre-schizophrenia is too low, resulting in insufficient positive predictive value of (combinations of) risk factors. It is shown, however, that screening for pre-schizophrenia may be possible at level four (mental health out-patient services) of Goldberg and Huxley's filter model, combined with education on psychosis in primary care. Screening for pre-schizophrenia may be attempted at the level of mental health services, not at the level of the general population.

Literatuur

- Eaton, W.W., Romanowski, A., Anthony, J., e.a. (1991). Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 689-693.
- Goldberg, D., & Huxley, P. (1980). *Mental illness in the community: The pathway to psychiatric care*. Londen: Tavistock.
- Jones, P., & van Os, J. (1998). Predicting schizophrenia in teenagers: Pessimistic results from the British 1946 birth cohort. *Schizophrenia Research*, 29, 11.
- McGorry, P., McFarlane, C., Patton, G.C., e.a. (1995). The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: A preliminary survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 241-249.
- Os, J. van, Verdoux, H., Maurice-Tison, B., e.a. (1998). Psychosis and depression as extremes of normal variation. *Schizophrenia Research*, 29, 24.
- Os, J. van, Takei, N., Verdoux, H., e.a. (1997). Early detection of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 170, 579.
- Rose, G. (1993). Mental disorder and the strategies of prevention. *Psychological Medi-*

cine, 23, 553-555.

- Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., e.a. (1996a). Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 283-305.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., Philips, L.J., e.a. (1996b). Can we predict first episode psychosis? A step towards indicated prevention of schizophrenia. Paper presented at *First Episode of Schizophrenia conference*, Amsterdam, november 28-29, the Netherlands.

J. van Os is psychiater-epidemioloog, tevens universitair hoofddocent, verbonden aan de vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie van de Universiteit Maastricht. Correspondentieadres: Universiteit Maastricht, Vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht. Tel.: 043-3299783, fax: 043-3299708, e-mail: j.vanos@sp.unimaas.nl

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-4-1998.