

Remissiecriteria voor de diagnose schizofrenie¹

J. VAN OS, R. KAHN

ACHTERGROND Recent onderzoek laat zien dat schizofrenie wordt gekenmerkt door aanzienlijke variatie in incidentie en beloop. Daarom kan schizofrenie het beste worden gedefinieerd in termen van veranderlijkheid en plasticiteit.

DOEL Een internationaal geaccepteerde, gestandaardiseerde definitie van symptomatische remissie die tot nu toe niet voorhanden was.

METHODE Twee internationale panels bogen zich over de vraag of en hoe symptomatische remissie bij mensen met een diagnose van schizofrenie kan worden gedefinieerd. Een voorlopig voorstel hiertoe werd recent gepubliceerd.

RESULTATEN De voorgestelde definitie van remissie is conceptueel gezien levensvatbaar en kan eenvoudig worden geïncorporeerd in zowel de klinische praktijk als in klinisch onderzoek. Acceptatie van het remissieconcept kan de verwachting van de uitkomst van behandeling naar een hoger plan tillen dan een toestand beschreven als ‘stabiel’, het vastleggen en vervolgen van de uitkomst van behandeling verbeteren, en de dialoog over verwachtingen van de behandeling concreetiseren. De beschikbaarheid van gevalideerde uitkomstmetingen op basis van remissie zal de uitvoering, verslaglegging en vergelijkbaarheid van klinisch onderzoek verbeteren, en het ontwerpen en interpreteren van nieuw onderzoek naar de relatie tussen symptomatische remissie en functionele uitkomsten mogelijk maken.

CONCLUSIE De introductie van gestandaardiseerde remissiecriteria zal aanzienlijke mogelijkheden bieden, niet alleen voor de klinische praktijk, het klinisch onderzoek en cumulatieve uitkomstregistratie, maar ook voor de dialoog met patiënten en de beeldvorming rond de diagnose schizofrenie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 21-26]

TREFWOORDEN criteria, remissie, schizofrenie, standaardisering

In 2002 stond in een overzichtsartikel in *Science* (Sawa & Snyder 2002) het volgende: ‘once the symptoms of schizophrenia occur (usually in young adulthood) they persist for the entire lifetime of the patient and are almost totally disabling’. Hoewel de DSM-criteria voor schizofrenie in het afgelopen decennium in essentie gelijk zijn gebleven, is er wat betreft de behandeling een zeker pessimisme waar te nemen op basis van een informele herdefinitie van schizofrenie als een cerebrale ontwikkelingsstoornis die resulteert in permanente ‘deficits’.

Hoewel er zeker bewijs is dat een groot deel van de patiënten die aan de DSM-, ICD- of RDC-criteria (Research Diagnostic Criteria) van de diagnose schizofrenie voldoen een ongunstig beloop heeft en het mogelijk is om hierop a posteriori deficitcriteria toe te passen, lijkt het om praktische redenen meer voor de hand liggend om niet uit te gaan van het slechtst mogelijke, maar juist van een a priori realistisch behandeldoel. Bij oncologische ziekten spreekt men immers ook van de vijfjaarsoverleving, en wordt de prognose met de patiënt bespro-

ken in overeenkomstige termen. Een dergelijk behandeldoel kan worden vastgelegd in remissiecriteria.

Twee werkgroepen, een Amerikaanse en een Europese, hebben zich onlangs gebogen over de kwestie van symptomatische remissie bij de diagnose schizofrenie. Dit heeft geleid tot twee publicaties waarin een consensusdefinitie van remissie bij schizofrenie werd voorgesteld op basis van specifieke operationele criteria (Andreasen e.a. 2005; Van Os e.a. 2006a). De introductie van remissiecriteria voor schizofrenie helpt klinici, patiënten en familieleden zich te richten op positief geformuleerde en objectieve behandelresultaten en maakt het mogelijk de ware heterogeniteit van psychotische stoornissen te evalueren.

De voorgestelde symptomatische remissiecriteria bestaan uit twee onderdelen: een symptoomcriterium dat de kernsymptomen van schizofrenie omvat (lage scores bij acht in diagnostisch opzicht relevante symptomen bij de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS): P1. waanvoorstellingen; G9. ongewone gedachte-inhoud; P3. hallucinaties; P2. conceptuele desorganisatie; G5. maniërisme en poses; N1. afgestompt gevoel; N4. passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid; N6. gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit), gekoppeld aan een tijds criterium (duur van zes maanden). Het symptoomcriterium kan naast de PANSS tevens worden vastgesteld met behulp van de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) en de *Scale for Assessment of Negative/Positive Symptoms* (SANS/SAPS).

GESTANDAARDISEERDE REMISSIECRITERIA VOOR DE DIAGNOSE SCHIZOFRENIE

De ontwikkeling van remissiecriteria voor de diagnose schizofrenie is een welkome, tijdige ontwikkeling. Het concept 'remissie' werd twintig jaar geleden voor het eerst gebruikt bij depressie (Frank e.a. 1991). Het wordt nu als een realistisch behandeldoel gezien en remissiecriteria zijn sindsdien ontwikkeld voor vele psychiatrische ziekte-

beelden die vaak, net als schizofrenie, worden gekenmerkt door een grillig verloop. De suggestie dat symptomatische remissie voor een aanzienlijk aantal patiënten met schizofrenie een haalbaar doel is, lijkt in eerste instantie wellicht uitdagend, maar is bij nadere analyse niet onredelijk. Het inzicht in oorzaak en beloop van deze stoornis neemt voortdurend toe (Bakker e.a. 2004; Van Os e.a. 2005), met aanwijzingen voor aanzienlijke variatie in respons op behandeling (Lieberman e.a. 2005; Rijdsdijk e.a. 2005), en alternatieve behandelstrategieën (Fleischhacker e.a. 2005; Van Os & Delespaul 2005; Tenback e.a. 2005).

Als klinici worden we uitgedaagd om onze verwachtingen voor patiënten bij te stellen, ambitieuzere doelen te bepalen voor langetermijnresultaten en deze te bespreken met patiënten en familie. Dit kan helpen om patiënten en hun familie positiever over hun diagnose te laten denken en een concept als schizofrenie als een beheersbare entiteit te gaan beschouwen.

CONSENSUSCRITERIA VOOR REMISSIE

De beschreven criteria zijn gebaseerd op de drie dimensies van psychopathologie die bij schizofrenie zijn beschreven: negatieve symptomen, desorganisatie en psychoticisme. Deze drie dimensies corresponderen met de vijf afzonderlijke symptoomdomeinen van de diagnostische criteria in de DSM-IV en ICD-10 (zie tabel 1). Deze vijf symptoomdomeinen van DSM-IV en ICD-10 corresponderen met acht items op de PANSS (Kane e.a. 2003), zoals te zien is in tabel 1.

Aangezien de PANSS metingen biedt die niet alleen zijn gebaseerd op de ernst van symptomen maar tevens op functionele belemmering, levert een gelijktijdige score van licht of minder (PANSS-score ≤ 3) bij alle 8 PANSS-items een niveau van belemmering dat kan worden beschouwd als symptomatische remissie van de aandoening. Het voorstel van de panels was om een patiënt als 'in remissie' te beschouwen indien gedurende minimaal 6 maanden aan de criteria voor de ernst van de symptomen wordt voldaan.

TABEL 1		Voorgestelde criteria voor remissie en hun relatie met diagnostische criteria
Diagnostische criteria		Criteria remissie
DSM-IV (minstens 2 aanwezig)	ICD-10	PANSS-items (score van 3 of minder op alle items)
Wanen	wanen gedachte-echo gedachte-inbrenging gedachteonttrekking	P1 Waanvoorstellingen G9 Ongewone gedachte-inhoud
Hallucinaties	Hallucinaties	P3 Hallucinaties
Onsamenhangende spraak	Onderbrekingen in de gedachtestroom, incoherente of irrelevante spraak	P2 Conceptuele desorganisatie
Uitgesproken chaotisch of katatoon gedrag	Katatonie	G5 Maniërisme en poses
Negatieve symptomen	Negatieve symptomen (apathie, zwijgzaamheid, afgestompt of inadequaat affect)	N1 Afgestompt gevoel
	Verlies van belangstelling, doelloosheid, passiviteit, in zichzelf gekeerd, sociale terugtrekking	N4 Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid
		N6 Gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit

Het mag duidelijk zijn dat de voorgestelde criteria alleen symptomatische remissie beschrijven en bovendien geen volledige afwezigheid van de symptomen vereisen. De voorgestelde drempelwaarden ten aanzien van de ernst zijn zodanig dat de symptomen geen belemmering vormen bij het dagelijks functioneren. Wel dient te worden onderkend dat symptomatische remissie niet noodzakelijkerwijs betekent dat de patiënt ook goed functioneert, aangezien andere aspecten van de ziekte (zoals blijvende affectieve of cognitieve symptomen) functionele belemmeringen kunnen vormen. De voorgestelde definitie van symptomatische remissie is echter in klinisch opzicht van betekenis, lijkt bereikbaar voor een aanzienlijk deel van de patiënten in de klinische praktijk en is toepasbaar gedurende het hele beloop van de aandoening.

Remissie is een wellicht noodzakelijke, maar zeker niet afdoende stap in de richting van herstel. Herstel als concept is van een hogere orde en een doel voor de langere termijn. Herstel gaat over participatie en het opnieuw opbouwen van het leven, evenals over verbeteringen op andere gebieden, zoals 'empowerment', kwaliteit van leven en psychosociaal functioneren.

Het is belangrijk om stil te staan bij de gese-

lecteerde PANSS-items en de reden waarom sommige en niet alle PANSS-items in de criteria voor remissie zijn opgenomen. Het is duidelijk dat de acht items die worden gebruikt om remissie te definiëren de meest specifieke voor schizofrenie zijn van alle items op de PANSS-schaal. De overige punten (zoals depressie, angst, schuld) houden verband met symptomen die minder specifiek zijn voor schizofrenie. Dus net als bij de remissiecriteria voor depressie levert een beperking van de criteria tot deze diagnostische kernsymptomen zowel specificiteit als sensitiviteit op. Het gebruik van de criteria in klinisch onderzoek maakt verdere validatie en verduidelijking mogelijk van de belangrijkste voorspellers (de PANSS-punten die het meest sensitief zijn bij het vaststellen van een toestand van remissie).

Andere factoren, zoals cognitieve beperkingen, psychosociaal functioneren en suïcidaliteit, kunnen ook in een definitie van remissie worden opgenomen. De huidige criteria zijn echter gericht op remissie van de kernsymptomen van de diagnose. Het is redelijk dat symptoomdomeinen die in diagnostisch opzicht niet als relevant of karakteristiek voor de stoornis worden beschouwd, niet

worden opgenomen in een definitie van remissie.

Een andere reden om de criteria op de ernst van de kernpsychopathologie te baseren, is het feit dat beslissingen rondom opname in (en ontslag uit) het ziekenhuis vaak worden gebaseerd op de ernst van deze symptomen. Hoewel symptomen van bijvoorbeeld agressie tevens op een ziekenhuisopname van invloed zijn, zijn patiënten met schizofrenie die niet langer acuut psychotisch zijn, zelden agressief. Daarnaast zou het, gezien het feit dat agressie geen diagnostisch symptoom is, onredelijk zijn om dit in de remissiecriteria op te nemen.

Het tijds criterium van zes maanden is in zekere zin willekeurig gekozen. Een kortere periode zou echter onvoldoende zijn om validatie van duurzame en stabiele verbetering mogelijk te maken. Een periode van zes maanden is lang genoeg om vanuit klinisch oogpunt van betekenis te zijn en biedt een bruikbaar kader voor beoordeling van, en onderzoek naar, resultaten op de lange termijn. 'In remissie zijn' zou daarom inhouden dat symptomen licht en stabiel zijn, en beide zijn noodzakelijk voor verbetering van het dagelijks functioneren.

VALIDATIESTRATEGIEËN

Uit de eerste gepubliceerde toepassingen van de remissiecriteria blijkt dat circa twee derde van alle patiënten die als 'stabiel' worden beschouwd, niet aan de remissiecriteria voldoet. Hiervan maakt dertig procent een transitie naar remissie na verloop van een jaar van afdoende behandeling (Lasser e.a. 2005); dit suggereert dat de toepassing van remissiecriteria klinisch valide lijkt, aangezien stabiele patiënten aanzienlijke veranderlijkheid vertonen in de richting van betere klinische uitkomsten bij adequate behandeling, en deze dynamiek afdoende lijkt te worden gevangen door toepassing van de remissiecriteria. Bij een ander longitudinaal onderzoek werd bekeken in hoeverre veranderingen in remissiestatus waren geassocieerd met veranderingen in andere belangrijke klinische parameters zoals zorgbehoeften, tevren-

denheid met de zorg, sociaal functioneren en kwaliteit van leven – een strategie om de remissiecriteria wetenschappelijk te valideren (Van Os e.a. 2006b). Dit onderzoek toonde aan dat veranderingen in remissiestatus waren geassocieerd met belangrijke veranderingen in zorgbehoeften, scores op de *Global Assessment of Functioning (GAF)*, tevredenheid met de zorg en, in mindere mate, kwaliteit van leven. Tevens werd aangetoond dat uitbreiding van de remissiecriteria met suïcidaliteit en depressie geen enkel verschil gaf in de resultaten (Van Os e.a. 2006b).

BEPERKINGEN EN IMPLICATIES

Niet alle patiënten bereiken de mate van verbetering die nodig is om aan de remissiecriteria te voldoen. Hoewel het voldoen aan de remissiecriteria niet inhoudt dat de diagnose niet langer van toepassing is, garandeert het tijds criterium dat de vermindering van de symptomen duurzaam is. Toepassing van de criteria duidt niet op, of hangt niet af van, een oordeel over de causale mechanismen die aan de ziekte ten grondslag liggen of die remissie hebben teweeggebracht (remissie kan namelijk spontaan optreden of als gevolg van behandeling worden bereikt).

De definitie van remissie is conceptueel levensvatbaar en kan eenvoudig worden toegepast in zowel de klinische omgeving als de research-omgeving. Verwacht wordt dat de toenemende acceptatie ervan onze verwachtingen van de behandeling naar een hoger niveau tilt, waardoor bereikbare en realistische behandeldoelen kunnen worden bepaald en verwachtingen beter aan patiënten kunnen worden gecommuniceerd – op een gezondere manier dan de fixatie op 'deficit' en mogelijk iatrogeen pessimisme, of relapspreventie als doel op zich zonder aandacht voor residuele psychopathologie, of vage behandeldoelen als 'stabiel'. Acceptatie en toepassing van de remissiecriteria kan de verslaglegging van klinische parameters in het medische dossier verbeteren door middel van een objectieve meting van ziekteverloop en behandeldeffect, bruikbaar in de praktijk van alle-

dag. Verbetering van de longitudinale documentatie van de klinische status kan de dialoog vergemakkelijken over verwachtingen van behandeling tussen artsen, patiënten en familie.

De beschikbaarheid van concrete, geconsolideerde uitkomstmetingen op basis van remissie zal de uitvoering, verslaglegging en vooral de vergelijkbaarheid van klinisch onderzoek verbeteren en kan het ontwerp en de interpretatie van nieuw onderzoek naar de impact van psychopathologie op andere factoren, zoals cognitieve beperkingen en psychosociale uitkomsten mogelijk maken. We verwachten dat hoe meer het remissieconcept binnen de klinische gemeenschap en onderzoeksgemeenschap wordt erkend, des te meer de criteria ook daadwerkelijk zullen worden toegepast. De beschikbaarheid van klinisch zinvolle uitkomstmetingen over een periode die langer is dan de gebruikelijke zes tot acht weken van gerandomiseerd onderzoek, helpt tevens om onderzoek naar resultaten op de langere termijn te bevorderen.

NOOT

1 Dit artikel is een vertaling van: Os, J. van, Burns, T., Cavallaro, R., e.a. (2006). Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 91-95; en wordt met toestemming gepubliceerd.

LITERATUUR

- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T. Jr., Kane, J.M., e.a. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 441-449.
- Bakker, S.C., Hoogendoorn, M.L., Selten, J.P., e.a. (2004). Neuregulin 1: genetic support for schizophrenia subtypes. *Molecular Psychiatry*, 9, 1061-1063.
- Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., e.a. (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *British Medical Journal*, 323, 1336-1338.
- Fleischhacker, W.W., Keet, I.P., & Kahn, R.S. (2005). The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophrenia Research*, 78, 147-156.
- Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., e.a. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive

disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48, 851-855.

- Kane, J.M., Leucht, S., Carpenter, D., e.a. (2003). Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(Suppl. 12), 5-19.
- Lasser, R.A., Bossie, C.A., Gharabawi, G.M., e.a. (2005). Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophrenia Research*, 77, 215-227.
- Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., e.a. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62, 361-370.
- Os, J. van, Burns, T., Cavallaro, R., e.a. (2006a). Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 91-95.
- Os, J. van, & Delespaul, P. (2005). Toward a world consensus on prevention of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7, 53-67.
- Os, J. van, Drukker, M., á Campo, J., e.a. (2006b). Validation of remission criteria for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 2000-2002.
- Os, J. van, Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., e.a. (2005). The schizophrenia envirome. *Current Opinion in Psychiatry*, 18, 141-145.
- Rijsdijk, F.V., van Haren, N.E., Picchioni, M.M., e.a. (2005). Brain MRI abnormalities in schizophrenia: same genes or same environment? *Psychological Medicine*, 35, 1399-1409.
- Sawa, A., & Snyder, S.H. (2002). Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296, 692-695.
- Tenback, D.E., van Harten, P.N., Slooff, C.J., e.a. (2005). Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1130-1133.

AUTEURS

J. VAN OS is hoogleraar psychiatrie bij de Universiteit Maastricht en het Academisch Ziekenhuis Maastricht en is verbonden aan het Institute of Psychiatry, Verenigd Koninkrijk.

R. KAHN is hoogleraar psychiatrie bij het UMC Utrecht.

Correspondentieadres: J. van Os, afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Universiteit Maastricht, Postbus 616 (DRT 10), 6200 MD Maastricht. Tel.: (043) 3875443. Fax: (043) 3875444.

E-mail: j.vanos@sp.unimaas.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-6-2006.

SUMMARY

Remission criteria in schizophrenia – J. van Os, R. Kahn –

BACKGROUND Recent research shows that there is a considerable variation in the incidence and course of schizophrenia. The illness therefore can best be defined in terms of changeability and plasticity.

AIM An internationally accepted standard definition of symptomatic remission.

METHOD Two international panels of experts have wrestled with the problem of whether or how symptomatic remission in persons diagnosed with schizophrenia can be defined. A draft definition was published recently.

RESULTS The proposed definition is conceptually viable and can be incorporated easily into both clinical practice and clinical research. Acceptance of the remission concept can raise expectations about treatment outcome to a higher level than is possible when a patient is merely defined as being 'stable', can improve the quality of treatment documentation and facilitate the dialogue concerning treatment expectations. The availability of validated outcome measures based on remission should enhance the reporting and the comparability of clinical research and should facilitate the design and interpretation of new research into the relation between symptomatic remission and functional outcomes.

CONCLUSION The introduction of standard remission criteria can create many opportunities for clinical practice, clinical research and cumulative records of results; at the same time it can facilitate a dialogue with patients and help to clarify the diagnosis of schizophrenia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 21-26]

KEY WORDS remission, schizophrenia, standards, validation