

Vroegtijdige onderkenning van een psychose; meta-analyse naar verband tussen duur van onbehandelde psychose en beloop van negatieve symptomen¹

N. BOONSTRA, R. KLAASSEN, L. WUNDERINK

ACHTERGROND Langere duur van onbehandelde psychose (DOP) gaat samen met slechtere prognose wat betreft positieve symptomen, kans op terugval en tijd tot remissie. Daarentegen is de samenhang met negatieve symptomen minder duidelijk.

DOEL Onderzoeken van verband tussen DOP en negatieve symptomen tot 8 jaar follow-up.

METHODE In relevante databases werden publicaties tot maart 2009 over DOP en negatieve symptomen gezocht. Uit individuele patiëntendata werden correlaties berekend tussen DOP en negatieve symptomen bij aanvang, na korte en lange follow-up. In een meta-analyse met multilevelregressieanalyse werd de aard van het verband tussen DOP en beloop van negatieve symptomen nagegaan.

RESULTATEN Uit 402 geselecteerde artikelen werden 28 niet-overlappende studies geïnccludeerd. Van 16 studies (over 3339 patiënten) konden individuele patiëntendata worden verkregen. De gemiddelde DOP was 61,4 weken (SD 132,7; mediaan 12,0). Kortere DOP was significant geassocieerd met minder ernstige negatieve symptomen op alle meetmomenten. De relatie tussen beloop van negatieve symptomen en DOP was niet lineair en nam sterk af bij DOP > 9 maanden.

CONCLUSIE Kortere DOP gaat samen met minder ernstige negatieve symptomen, waarbij de eerste 9 maanden van kritiek belang zijn. Aangezien effectieve interventies om negatieve symptomen te behandelen ontbreken, biedt het bekorten van DOP een belangrijke mogelijkheid om persisterende negatieve symptomen te voorkomen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)5, 309-318

TREFWOORDEN eerste psychose, duur onbehandelde psychose, negatieve symptomen, schizofrenie



ARTIKEL



309

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE | JAARGANG 56 | MEI 2014

Verscheidende studies hebben aangetoond dat een kortere duur van onbehandelde psychose (DOP) samengaat met een gunstigere prognose: een snellere en betere remissie (Malla e.a. 2002; Simonsen e.a. 2007; Wunderink e.a. 2006), minder kans op een terugval (Altamara e.a. 2001; de Haan e.a. 2003), minder ernstige cognitieve achteruitgang (Amminger 2002), minder ernstige positieve symptomen (Black e.a. 2001; Bottlender e.a. 2003; Larsen e.a. 2000; Norman e.a.

2007) en beter sociaal functioneren (Drake e.a. 2000; Harris e.a. 2005).

Als mogelijke verklaring van deze associatie tussen DOP en prognose wordt verondersteld dat een lange DOP een toxisch effect heeft op het brein. Bij *neuroimaging* studies vond men versterkte reductie van de corticale dikte door afgenomen verbindingen tussen de neuronen bij patiënten met een eerste psychose ten opzichte van controlepersonen

zonder psychose. Dit gold ook voor patiënten met een verhoogd risico op een psychose die later een psychose kregen ten opzichte van patiënten met dit verhoogde risico die later geen psychose kregen (Wood e.a. 2008). Sommige antipsychotica (olanzapine, clozapine) zouden meer dan andere (haloperidol) een protectieve werking hebben en de cortex sparen (Lieberman e.a. 2003; 2005). Tot op heden is bijna al het vroegdetectieonderzoek gericht op positieve symptomen; een psychose begint bij de aanwezigheid van positieve symptomen.

Duur onbehandelde psychose en negatieve symptomen

Voor een associatie tussen de DOP en negatieve symptomen is weinig evidentie. Echter, negatieve symptomen zijn, meer dan positieve, gerelateerd aan de prognose en het functioneren in het dagelijks leven. Omdat negatieve symptomen erg moeilijk te beïnvloeden zijn, zou een dergelijk verband zeer relevant zijn voor de klinische praktijk. Er zijn twee meta-analyses die rapporteren over de associatie tussen de onbehandelde psychoseduur en negatieve symptomen (Marshall e.a. 2005; Perkins e.a. 2005). Beide meta-analyses hebben als beperkingen dat ze verschillende definities van een korte DOP hanteren, namelijk korter dan 6 maanden versus korter dan 1 jaar. Bovendien zijn de analyses alleen gebaseerd op gepubliceerde data waarbij verschillende correlatietechnieken gecombineerd zijn. Zo worden parametrische en non-parametrische toetsen gecombineerd, evenals continue en dichotome variabelen. Mogelijk door deze beperkingen wordt er geen duidelijk verband tussen DOP en negatieve symptomen gevonden. Voor follow-up met langere termijn zijn geen data beschikbaar over het verband tussen DOP en negatieve symptomen. Er zijn vele aanwijzingen dat negatieve symptomen bij schizofrenie voorafgaan aan positieve (Larsen e.a. 1996). De prevalentie van negatieve symptomen varieert van 25 tot 45%, afhankelijk van de follow-upduur (van 2,5 tot 10 jaar) (Herbener e.a. 2001; Pogue-Geile & Harrow 1985). Ondanks de gelatenheid en onverschilligheid die deel uitmaken van het negatieve syndroom zijn veel patiënten zich wel van deze tekorten bewust en missen zij in hun leven de betekenis die zij vroeger wel ervoeren. Daarnaast zijn negatieve symptomen sterk geassocieerd met slechter functioneren (Malla e.a. 2004), cognitieve achteruitgang (Heydebrand e.a. 2004) en sociaal disfunctioneren (Addington & Addington 1993; Petersen e.a. 2008; Schmitz e.a. 2007) en zijn vaak nauwelijks te behandelen.

In de multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012) wordt een aantal interventies genoemd die een mogelijk positief effect hebben in de behandeling van negatieve symptomen: cognitieve gedragstherapie (CGT), bewegingsactivering, lotgenotengroepen en muziektherapie. Veel

AUTEURS

NYNKE BOONSTRA, opleider GGZ-VS, senior onderzoeker GGZ Friesland.

RIANNE KLAASSEN, kinder- en jeugdpsychiater, Rijngeestgroep, Leiden.

LEX WUNDERINK, A-opleider psychiatrie en hoofd afd. Wetenschappelijk Onderzoek en Opleidingen, GGZ Friesland, Leeuwarden.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Nynke Boonstra, GGZ Friesland, Sixmastraat 2, 8901 BS Leeuwarden.

E-mail: nynke.boonstra@ggzfriesland.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-10-2013.

van deze interventies zijn echter nog beperkt onderzocht of hebben een beperkt effect. Andere potentieel bruikbare interventies zijn van farmacologische aard (bijvoorbeeld aangrijpend op het glutamaterge/gamma-aminoboterzuur (GABA-)systeem) of fysiologisch (stimulerende repetitieve transcraniële magnetische stimulatie; rTMS), maar verkeren nog in een experimentele fase.

De doelstelling van de studie die wij beschrijven in dit artikel was het onderzoeken van de mogelijke associatie tussen de DOP en negatieve symptomen op korte termijn (1-2 jaar) en na lange termijn (5-8 jaar) met een meta-analyse met gebruik van individuele data van patiënten. Bovendien wilden we, indien er een verband zou worden gevonden, de aard van het verband tussen DOP en het beloop van negatieve symptomen vaststellen om na te gaan of er sprake zou kunnen zijn van een kritieke periode, waarbinnen er een sterker verband zou worden gevonden.

METHODE

De zoekstrategie

Wij zochten naar beschikbare publicaties van december 1992 tot en met mei 2009 in de databases MEDLINE en PubMed waarbij we de volgende keywords gebruikten 'DOP' and 'psychosis' or 'schizophrenia' en de combinatie 'duration' and 'untreated' and 'psychosis' or 'schizophrenia'. Daarnaast zochten we naar kruisreferenties.

Inclusiecriteria

Studies werden geïncludeerd wanneer ze voldeden aan twee criteria:

- Geïncludeerde patiënten hadden een eerste psychose doorgemaakt in het kader van schizofrenie, schizoaffect-

tieve stoornis, schizofreniforme stoornis, waanstoornis, kortdurende psychotische stoornis of psychose niet anderszins omschreven (NAO) volgens de DSM-IV.

- De DOP en negatieve symptomen zijn gemeten bij ten minste de aanvang van het onderzoek en bij 1 follow-upmoment met een gestandaardiseerde methode.

De abstracts werden onafhankelijk van elkaar gescreend door twee beoordelaars; alle relevante studies werden door hen eveneens onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Bij verschil van inzicht werd een derde reviewer ingeschakeld, wiens oordeel dan doorslaggevend was. Een overzicht van de geïncludeerde studies is te vinden in **TABEL 1**.

Wij vroegen vervolgens de auteurs van de geïncludeerde studies om geanonimiseerde patiëntengegevens aan te leveren over geslacht, leeftijd waarop de eerste psychose begon, onbehandelde psychoseduur en negatieve symptomen bij de aanvang van de studie en alle beschikbare follow-upmomenten.

Analyse

Correlaties tussen de onbehandelde psychoseduur en negatieve symptomen werden berekend voor korte en lange follow-upduur, respectievelijk 1-2 jaar en 5-8 jaar. Studies die niet geïncludeerd konden worden, maar waarin wel een spearmancorrelatie gepubliceerd was, gebruikten wij voor een sensitiviteitsanalyse.

Wanneer meerdere follow-upbeoordelingen beschikbaar waren voor korte-of-langetermijnfollow-up, werd de eerste beoordeling gebruikt. De data werden geanalyseerd in twee stappen. Eerst werden individuele patiëntengegevens voor iedere studie geanalyseerd met Spearmans rangcorrelatietoets. We kozen voor een niet-parametrische test vanwege de significante scheve verdeling van de DOP. In de tweede stap berekenden wij van de berekende data een samenvattende correlatie met het programma Comprehensive Meta-Analysis (CMA, versie 2005; Biostat Inc, Englewood, NJ) (Borenstein e.a. 2009).

TABEL 1 Beschrijving van geïncludeerde studies

Cohort	n	Land	Leeftijd in j	Duur follow-up, in maanden	Schaal
Addington 2004	240	Canada	-	36	PANSS
Barnes 2000	98	VK	16-55	12	SANS
Black 2001	21	Canada	-	6	PANSS
Chen 2005	93	Hong Kong	18-55	36	PANSS
Clarke 2006	152	Ierland	> 12	96	PANSS
Craig 2000	354	VS	15-60	24	SANS
Crespo-Faccoro 2007	61	Spanje	15-60	36	SANS
Cullberg 2002	175	Zweden	18-45	60	BPRS
De Haan 2003	88	Nederland	Adol.	72	PANSS
Drake 2000	255	VK	16-64	18	PANSS
Gorna 2008	86	Polen	Volw.	60	PANSS
Harris 2005	318	Australië	16-45	96	SANS
Ho 2000	74	VS	-	6-	SANS
Larsen 2000	43	Noorwegen	15-55	12	PANSS
Malla 2007	172	Canada	16-50	12	PANSS
Malla 2003	15	Canada	16-50	36	SANS
Manchanda 2005	122	Canada	16-50	24	SANS
Melle 2004	301	Scandinavië	18-65	24	PANSS
Montague	109	VK	16-50	120	SANS
Oosthuizen 2005	57	Zuid-Afrika	16-55	24	PANSS
Petersen 2005	578	Scandinavië	18-45	24	SANS
Sim 2004	278	Singapore	18-40	24	PANSS
Ucok 2006	148	Turkije	15-45	12	SANS
Verdoux 2001	65	Frankrijk	< 60	24	PANSS
Vyas 2007	40	VK	Adol.	48	PANSS
Wade 2005	126	Australië	15-30	15	SANS
Wunderink 2006	157	Nederland	18-45	24	PANSS
Yamazawa 2008	34	Japan	16-44	12	PANSS

Er werd gebruikgemaakt van randomeffectmodellen vanwege de grote verschillen in onderzoeksopzet. Correlaties van de verschillende studies werden gecombineerd door deze met Fishers z-formule te transformeren tot een correlatiecoëfficiënt (r) met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI). Omdat geïnccludeerde patiëntengroepen per studie konden verschillen, testten wij op heterogeniteit met I^2 (Higgins e.a. 2003). Deze test toetst in welke mate studies onderling vergelijkbaar zijn. Een waarde van $I^2 < 25\%$ wijst op geringe heterogeniteit, een waarde van 25-50% op matige en $> 50\%$ op sterke heterogeniteit.

Een grote zorg bij het uitvoeren van een dergelijke meta-analyse is publicatiebias: studies die een grotere effectgrootte rapporteren, hebben een grotere kans om gepubliceerd te worden dan studies met een kleinere effectgrootte. Wanneer de geïnccludeerde studies niet representatief zijn voor alle relevante studies, kan dit effect hebben op de uitkomst van de meta-analyse. Om de mate van publicatiebias vast te stellen werd een funnelplot gemaakt in CMA (Borenstein e.a. 2009).

De aard van de relatie tussen de DoP en het beloop van negatieve symptomen werd vastgesteld volgens de methode zoals beschreven door Drake (2000). Met *multilevel* regressieanalyse (XTREG in STATA 11.0; 2009; Snijder 1999) werd de mate van het effect van de DoP op de mate waarin negatieve symptomen verminderen op korte en lange termijn berekend. Daarbij corrigeerden wij voor de studie waaruit de patiëntengegevens afkomstig waren. Vervolgens werden mogelijke verklarende variabelen (geslacht en leeftijd waarop de eerste psychose ontstond) toegevoegd als mogelijke confounders.

De scheve verdeling van de onbehandelde psychoseduur werd gecorrigeerd door de onbehandelde psychoseduur te converteren naar zijn logaritme (log), zodat gebruikgemaakt kon worden van parametrische toetsen. De verandering in de ernst van de negatieve symptomen tussen startmeting en follow-up werd berekend als percentage ten opzichte van de startmeting en werd toegevoegd in de multilevel regressieanalyse als afhankelijke variabele.

RESULTATEN

Studies en patiënten

Met de zoekstrategie werden 402 artikelen geïdentificeerd. Van deze 402 artikelen bleken 28 niet-overlappende eerste-episodestudies aan de inclusiecriteria te voldoen (zie **TABEL 1**). De geselecteerde studies includeerden samen 3998 patiënten. Van de 28 auteurs die we vroegen beschikbare data aan te leveren reageerden 16 positief; zij leverden data aan van in totaal 3339 patiënten. Van de 12 studies waarvan de data niet beschikbaar waren, weigerden 2 auteurs om de data te delen, 1 auteur gaf aan dat de gegevens niet

langer beschikbaar waren en de overige 9 auteurs reageerden niet. Van deze 12 studies werd voor 2 studies Spearman's correlatie tijdens kortetermijnfollow-up (1-2 jaar) gerapporteerd.

Bevindingen

De gemiddelde leeftijd waarop patiënten een psychotische stoornis kregen, was 26,0 jaar (sd: 8,9), en de gemiddelde onbehandelde psychoseduur was 61,4 weken (sd: 132,7; mediaan: 12,0 weken). Van de patiënten was 59% man. De gemiddelde leeftijd waarop patiënten psychotisch werden, was voor mannen 25,0 jaar (sd: 8,6) en voor vrouwen 27,3 jaar (sd: 9,2). Er was geen significant verschil tussen de DoP voor mannen en vrouwen (61,0 en 61,9 weken respectievelijk).

Associatie tussen onbehandelde psychoseduur en negatieve symptomen

FIGUUR 1 laat een significante positieve correlatie zien tussen de onbehandelde psychoseduur en negatieve symptomen bij aanvang (Fishers z : 0,117; 95%-BI: 0,064-0,17) na kortetermijnfollow-up (Fishers z : 0,18; 95%-BI: 0,086-0,274) en na langetermijnfollow-up (Fishers z : 0,202; 95%-BI: 0,137-0,267). Tests om de mate van heterogeniteit te bepalen toonden een matige tot gemiddelde heterogeniteit: $I^2 = 48\%$ bij aanvang, 75,9% na kortetermijnfollow-up en 27,3% na langetermijnfollow-up. Toevoeging in de analyse van de twee studies waarvan geen individuele patiëntdata beschikbaar waren, maar die wel de spearman correlatie rapporteerden, gaf geen substantieel verschil in de mate van heterogeniteit ($I^2 = 71,8\%$).

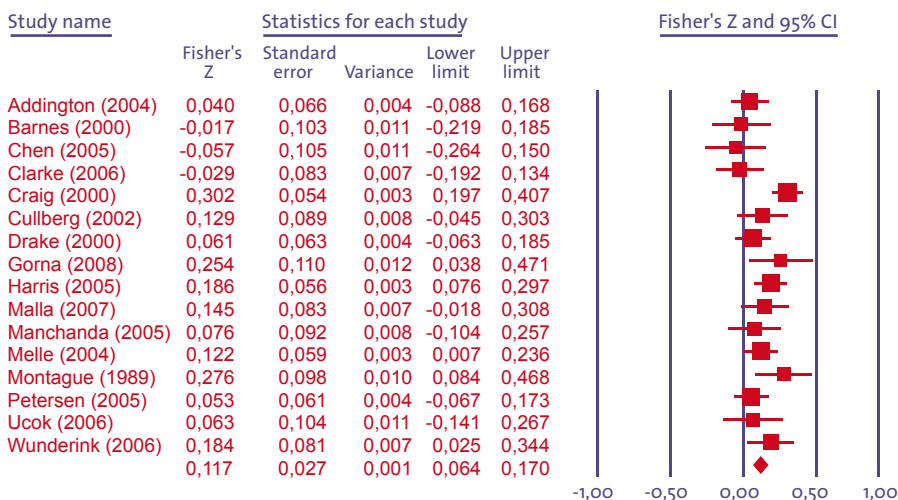
Onbehandelde psychoseduur als voorspeller van verandering van negatieve symptomen

Er werden 2150 patiënten uit 12 studies geïnccludeerd in de multilevelanalyse om te verkennen of de DoP effect heeft op het beloop van de negatieve symptomen na 1-2 jaar follow-up. In de multilevelanalyse voor de langetermijnfollow-up werden 795 patiënten geïnccludeerd uit 7 studies. Van de overige patiënten waren geen gegevens van de langetermijnfollow-up beschikbaar. **FIGUUR 2** en **FIGUUR 3** tonen het verband tussen het percentage verandering in negatieve symptomen (Y-as) bij een bepaalde DoP (X-as) voor respectievelijk de lange- en de kortetermijnfollow-up. In beide figuren is een duidelijke trend te zien. In de beginperiode gold hoe korter de DoP, hoe beter negatieve symptomen herstellen, waarbij de lijn voor beide follow-upmomenten op een bepaald moment stabiliseerde. Voor de kortetermijnfollow-up was dit rond 9 maanden en voor langetermijnfollow-up rond 6 maanden.

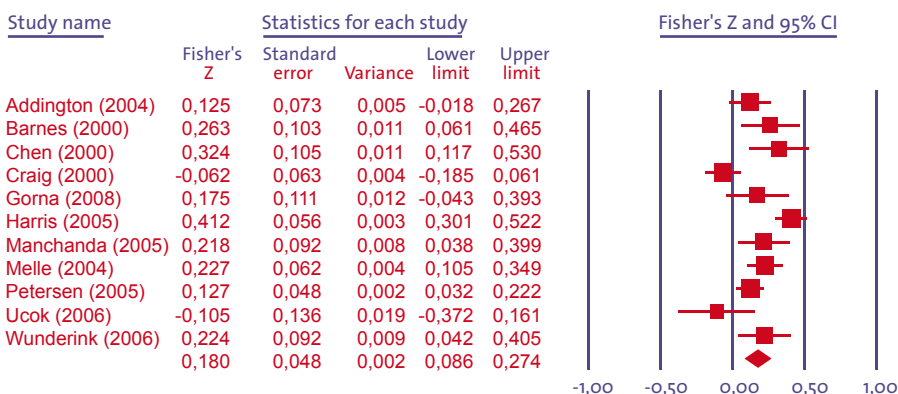
Het betrouwbaarheidsinterval van beide figuren laat zien dat er patiënten waren bij wie negatieve symptomen niet

FIGUUR 1 Samenvattende correlatie tussen de duur onbehandelde psychose (DUP) en negatieve symptomen bij aanvang (baseline) en na korte- en langetermijnfollow-up

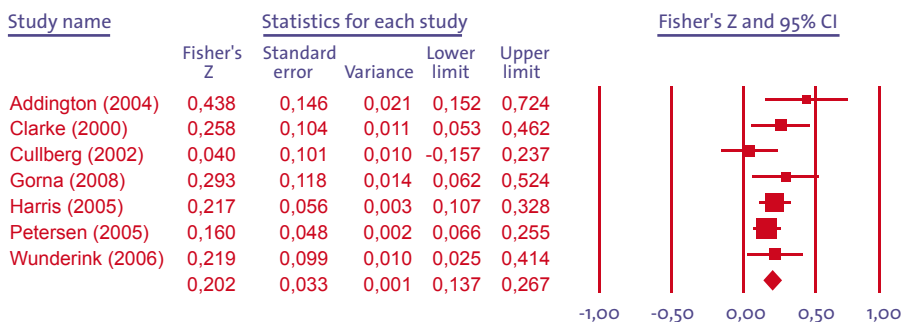
Correlatie tussen DUP en negatieve symptomen op baseline



Correlatie tussen DUP en negatieve symptomen na kortetermijnfollow-up



Correlatie tussen DUP en negatieve symptomen na langetermijnfollow-up (5-8 jaar)



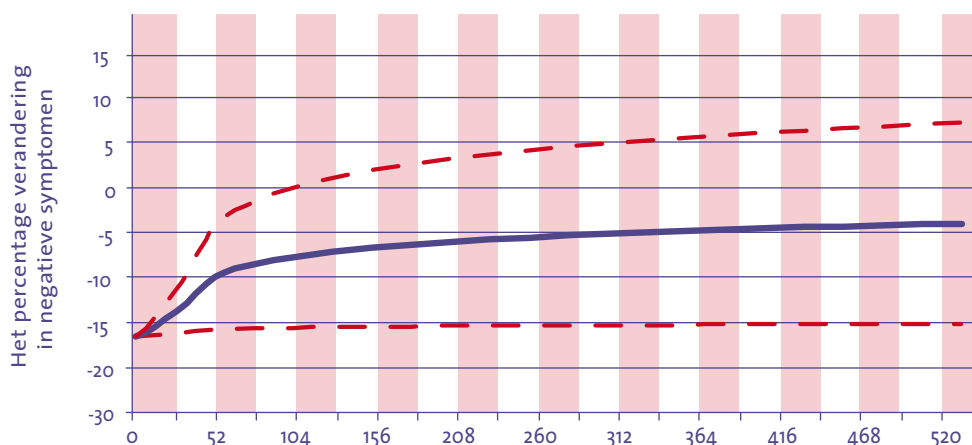
afnemen, maar gelijkbleven (o) en zelfs toenamen (> o). Er werd een funnelplot vervaardigd om de kans op publicatiebias vast te stellen. De plot liet de aanwezigheid van symmetrie zien voor alle analyses, wat aangeeft dat de kans op een substantiële publicatiebias miniem was.

DISCUSSIE

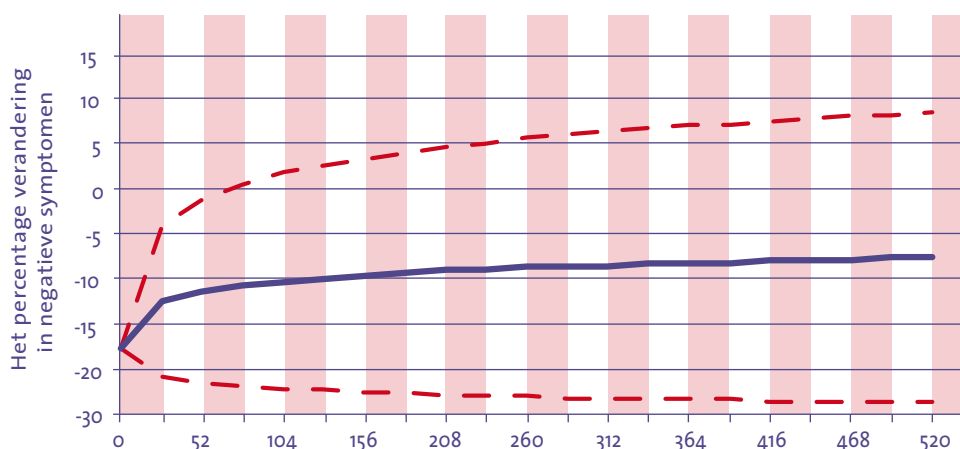
Bevindingen

De meta-analyse laat een significante positieve associatie zien tussen de DUP en negatieve symptomen zowel bij

FIGUUR 2 Voorspelde verandering in negatieve symptomen na kortetermijnfollow-up (1-2 jaar) afgezet tegen de onbehandelde psychoseduur in weken (95%-BI)



FIGUUR 3 Voorspelde verandering in negatieve symptomen na kortetermijnfollow-up (5-8 jaar) afgezet tegen de onbehandelde psychoseduur in weken (95%-BI)



aanvang, bij kortetermijn- (1-2 jaar) en bij langetermijnfollow-up (5-8 jaar). Het effect is niet-lineair: bij een $\text{DOR} < 9$ maanden is het effect wel lineair, bij een $\text{DOR} > 9$ maanden niet meer. We moeten opmerken dat dit gevonden effect nog niet betekent dat er een causaal verband is: we weten niet of door het verkorten van de DOR de prognose ook daadwerkelijk verbetert. Drake (2000) rapporteerde een soortgelijke trend voor de vermindering van de totale PANSS-score waarbij hij een kleine steekproef onderzocht met een korte follow-upperiode (3 maanden).

De gevonden associatie tussen een langere onbehandelde psychoseduur en persisterende negatieve symptomen is consistent met de *neurodevelopmental* hypothese dat een psychose, ten minste in een deel van de gevallen, een klinische manifestatie is van een progressief onderliggend

pathologisch proces waarbij vroegtijdige onderkenning en behandeling effectief kunnen zijn in het verbeteren van het beloop van de ziekte. **FIGUUR 2** en **FIGUUR 3** laten zien dat zich een kritieke periode lijkt af te tekenen van 6-9 maanden (9 maanden bij een korte follow-up en 6 maanden bij een lange follow-up).

Beperking

Onze meta-analyse is de eerste waarbij individuele data van patiënten zijn gebruikt om de associatie tussen de DOR en negatieve symptomen in kaart te brengen. De belangrijkste beperking van deze analyse is dat er data beschikbaar waren van 16 van de 28 geschikt bevonden studies. De 12 studies die niet konden worden geïncludeerd, betroffen 659 patiënten. Wij verwachten dat de conclusies zoals

gepresenteerd niet aanzienlijk anders zouden zijn wanneer auteurs van deze studies wel data hadden aangeleverd: toevoeging van de 2 spearmancorrelaties aan de analyse van de kortetermijnfollow-up gaf geen verandering in de test voor heterogeniteit.

Invloed op prognose?

Het is onduidelijk in hoeverre het verkorten van de DOP ook daadwerkelijk leidt tot een betere prognose. De Scandinavische TIPS-studie zette met voorlichting door grote publiekscampagnes in op het sneller in zorg krijgen van patiënten. De DOP bleek te verkorten, maar het effect verdween zodra de interventie werd gestaakt.

In Engeland zijn 2 studies gedaan naar het effect van het bekorten van de DOP door het inzetten van educatie aan de huisarts. In de REDIRECT-studie werd educatie voor huisartsen als interventie vergeleken met een andere cursus. Er werd geen verschil gevonden in behandelvertraging tussen de interventie- en de controlegroep (Tait e.a. 2005). In de LEOCAT-studie werd ook een educatief programma gericht op huisartsen onderzocht. Deze studie toonde wel een verbetering in detectie door huisartsen waardoor de DOP afnam (Power e.a. 2007).

Terugdringen behandelvertraging

In een Nederlandse studie werd aangetoond dat de ggz verantwoordelijk is voor 30% van de behandelvertraging (Boonstra e.a. 2012). Patiënten met psychotische symptomen die verwezen worden naar een ggz-instelling worden niet altijd goed herkend, vermoedelijk omdat patiënten deze symptomen niet altijd spontaan presenteren. Bovendien melden patiënten met voorstadia van psychose zich vaak met stemmings- of angstklachten bij huisarts en ggz. Wanneer later, tijdens een lopende behandeling voor deze klachten, een psychose ontstaat, wordt deze niet tijdig herkend.

Het implementeren van een zelfrapportagelijst, de CAPE-42, bleek de detectie van patiënten met psychotische symptomen aan de voordeur van de ggz in belangrijke mate te verbeteren (Boonstra e.a. 2009). Dit komt ook naar voren in onderzoek naar patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een psychose. Bij gebruik van de *Prodromal Questionnaire* (PQ; Loewy e.a. 2005) met aanvullend de *Comprehensive Assessment of At Risk Mental State* (CAARMS; Yung e.a. 2005) bleek ruim 10% van de patiënten die al behandeling kregen voor een angststoornis of een depressie in werkelijkheid een psychotische stoornis te hebben (Nelson & Yung 2007; Rietdijk e.a. 2013).

Praktische consequenties

Aangezien er weinig behandel mogelijkheden zijn voor negatieve symptomen is preventie door het verkorten van

de DOP een interessante mogelijkheid. Het verwijzen naar een ggz-instelling van een patiënt met (verhoogd risico op) een psychose betekent niet automatisch tijdige en adequate behandeling, waardoor een onnodig risico ontstaat op persistente negatieve symptomen en daaraan gekoppeld disfunctioneren. Het inzetten van systematische screening op psychotische symptomen met een zelfrapportagelijst kan daarbij helpen.

Daarnaast zou vroegherkenning zich niet exclusief moeten richten op positieve psychotische symptomen, zoals geïmpliceerd door het DOP-concept en de gebruikelijke operationalisering van de status 'verhoogd risico op psychose', maar op het vroeger ontstaan van negatieve symptomen. Dat laatste is lastig wanneer het de symptomen zelf betreft, die moeilijk zijn vast te stellen met zelfrapportage. Wellicht zijn er in de nabije toekomst surrogaatmaten van negatieve symptomen in de vorm van aandachts- en motivatietests die als een risicofactor zouden kunnen worden gebruikt, al dan niet in combinatie met positieve symptomen. Een recente *latent class cluster analysis* bij 318 patiënten met een verhoogd risico op psychose liet zien dat negatieve symptomen in combinatie met sociaal functioneren een goede voorspeller voor transitie zouden kunnen zijn (Valmaggia e.a. 2013).

CONCLUSIE

De resultaten van ons onderzoek ondersteunen dat de ontwikkeling van methoden voor vroegtijdige onderkenning van voorstadia van ernstige psychiatrische aandoeningen weliswaar nog in de kinderschoenen staat, maar de meest veelbelovende interventie is om de invaliderende uitwerking van psychische stoornissen te verminderen.

NOOT

1 Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd: Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, de Haan L, Wunderink L, Wiersma D, in *Schizophrenia Research* (2012; 142: 12-9) met als titel 'Duration of untreated psychosis and negative symptoms - a systematic review and meta-analysis of individual patient data'. Afgedrukt met toestemming.

LITERATUUR

- Addington J, Addington D. Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 18-23.
- Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med* 2004; 34: 277-84.
- Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 2001; 52: 29-36.

- Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, McGorry PD. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 54: 223-230.
- Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 207-11.
- Barnes TR, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 203-9.
- Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Res* 2001; 47: 215-22.
- Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, de Haan L, Wunderink L, e.a. Duration of untreated psychosis and negative symptoms - a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 2012a; 142: 12-9.
- Boonstra N, Sterk B, Wunderink L, Sytema S, de Haan L, Wiersma D. Association of treatment delay, migration and urbanicity in psychosis. *Eur Psychiatry* 2012b; 27: 500-5.
- Boonstra N, Wunderink L, Sytema S, Wiersma D. Improving detection of first-episode psychosis by mental health-care services using a self-report questionnaire. *Early Interv Psychiatry* 2009; 3: 289-95.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rowlands RP. Introduction to meta-analysis. Chisterer: John Wiley; 2009.
- Bottlender R, Sato T, Jager M, Wegener U, Wittmann J, Strauss A, e.a. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 37-44.
- Chen EY, Hui CL, Chan RC, Dunn EL, Miao MY, Yeung WS, e.a. A 3-year prospective study of neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 75: 45-54.
- Clarke M, Whitty P, Browne S, McTigue O, Kamali M, Gervin M, e.a. Untreated illness and outcome of psychosis. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 235-40.
- Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 60-6.
- Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Pelayo-Teran JM, Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, Gutierrez A, e.a. Caudate nucleus volume and its clinical and cognitive correlations in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 91: 87-96.
- Cullberg J, Levander S, Holmqvist R, Mattsson M, Wieselgren IM. One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 276-85.
- Haan L de, van Der GM, Wolthaus J. Duration of untreated psychosis and the long-term course of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 264-7.
- de Haan L, Linszen DH, Lenior ME, de Win ED, Gorsira R. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication. *Schizophr Bull* 2003; 29: 341-8.
- Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 511-5.
- Gorna K, Jaracz K, Rybakowski J. Determinants of objective and subjective quality of life in first-time-admission schizophrenic patients in Poland: a longitudinal study. *Qual Life Res* 2008; 17: 237-47.
- Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, Schwartz OS, Farrelly SE, e.a. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eightyear prospective study. *Schizophr Res* 2005; 79: 85-93.
- Herbener ES, Harrow M. Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients. *Schizophr Bull* 2001; 27: 527-37.
- Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68: 1-9.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
- Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 808-15.
- Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK, Horneland M, Joa I, Mardal S, e.a. Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2001; 51: 39-46.
- Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull* 1996; 22: 241-56.
- Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2000; 45: 1-9.
- Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, e.a. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 995-1003.
- Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, e.a. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 361-70.
- Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res* 2005; 79: 117-25.

- Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Harricharan R, e.a. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 2002; 54: 231-42.
- Malla A, Norman R, McLean T, Scholten D, Townsend L. A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 407-13.
- Malla AK, Norman RM, Takhar J, Manchanda R, Townsend L, Scholten D, e.a. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 455-63.
- Malla A, Schmitz N, Norman R, Archie S, Windell D, Roy P, e.a. A multisite Canadian study of outcome of first-episode psychosis treated in publicly funded early intervention services. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 563-71.
- Manchanda R, Norman R, Malla A, Harricharan R, Takhar J, Northcott S. EEG abnormalities and two year outcome in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 208-13.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975-83.
- Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannessen JO, Opjordsmoen S, e.a. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 143-50.
- Montague LR, Tantam D, Newby D, Thomas P, Ring N. The incidence of negative symptoms in early schizophrenia, mania and other psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 613-8.
- Nederlandse vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. 2012.
- Nelson B, Yung AR. When things are not as they seem: detecting first-episode psychosis upon referral to ultra high risk ('prodromal') clinics. *Early Intervention in Psychiatry* 2007; 1: 208-11.
- Norman RM, Malla AK, Manchanda R. Early premorbid adjustment as a moderator of the impact of duration of untreated psychosis. *Schizophr Res* 2007; 95: 111-4.
- Oosthuizen P, Emsley RA, Keyter N, Niehaus DJ, Koen L. Duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. Perspective from a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(3): 214-219.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785-804.
- Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, e.a. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005; 331: 602.
- Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, Jeppesen P, Krarup G, e.a. Predictors of remission and recovery in a first-episode schizophrenia spectrum disorder sample: 2-year follow-up of the OPUS trial. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 660-70.
- Pogue-Geile MF, Harrow M. Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull* 1985; 11: 427-39.
- Power P, Iacoponi E, Reynolds N, Fisher H, Russell M, Garety P, e.a. The Lambeth Early Onset Crisis Assessment Team Study: general practitioner education and access to an early detection team in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry (Suppl)* 2007; 51: s133-9.
- Rietdijk J, Ising HK, Dragt S, Klaassen R, Nieman D, Wunderink L, e.a. Depression and social anxiety in help-seeking patients with an ultra-high risk for developing psychosis. *Psychiatry Res* 2013; 209: 309-13.
- Schmitz N, Malla A, Norman R, Archie S, Zipursky R. Inconsistency in the relationship between duration of untreated psychosis (DUP) and negative symptoms: sorting out the problem of heterogeneity. *Schizophr Res* 2007; 93: 152-9.
- Sim K, Swapna V, Mythily S, Mahendran R, Kua EH, McGorry P, e.a. Psychiatric comorbidity in first episode psychosis: the Early Psychosis Intervention Program (EPIP) experience. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 23-9.
- Simonsen E, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Larsen TK, Melle I, e.a. Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 54-61.
- Snijders T.A.B. BRJ. Multi-level analysis: An introduction to basis and advances multilevel modeling. Londen: SAGE Publication; 1999.
- STATA statistical software release 11.0. Texas: College Station; 2009.
- Tait L, Lester H, Birchwood M, Freemantle N, Wilson S. Design of the BiRmingham Early Detection In untREated psyChosis Trial (REDIRECT): cluster randomised controlled trial of general practitioner education in detection of first episode psychosis [ISRCTN87898421]. *BMC Health Serv Res* 2005; 5: 19.
- Uçok A, Polat A, Cakir S, Genc A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 37-43.
- Valmaggia LR, Stahl D, Yung AR, Nelson B, Fusar-Poli P, McGorry PD, e.a. Negative psychotic symptoms and impaired role functioning predict transition outcomes in the at-risk mental state: a latent class cluster analysis study. *Psychol Med* 2013; 1-15.
- Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001; 49: 231-41.
- Vyas NS, Hadjulis M, Vourdas A, Byrne P, Frangou S. The Maudsley early onset schizophrenia study. Predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 465-70.
- Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Patterns and predictors of substance use disorders and daily tobacco use in first-episode

psychosis. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 892-8.

- Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yucel M, Fornito A, McGorry PD. Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. Schizophr Bull 2008; 34: 322-9.
- Wunderink A, Nienhuis FJ, Sytema S,

Wiersma D. Treatment delay and response rate in first episode psychosis. Acta Psychiatr Scand 2006; 113: 332-9.

- Yamazawa R, Nemoto T, Kobayashi H, Chino B, Kashima H, Mizuno M. Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode

schizophrenia in Japanese patients: prospective study. Aust N Z J Psychiatry 2008; 42: 159-65.

- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 964-71.

SUMMARY

Early detection of psychosis; duration of untreated psychosis and negative symptoms - a meta-analysis

N. BOONSTRA, R. KLAASSEN, L. WUNDERINK

BACKGROUND Longer duration of untreated psychosis (DUP) is often associated with poorer outcome, in terms of positive symptoms, increased chance of relapse, and longer time till remission. In contrast, the association with negative symptoms has been less consistently substantiated.

AIM To determine the relationship between DUP and negative symptoms during a follow-up period of up to eight years.

METHOD Relevant databases were searched for studies published before March 2009 which reported data on DUP and negative symptoms. Using individual patient data, we calculated, for each study, correlations at baseline, at the end of a short follow-up and at the end of a long follow-up period. We performed a meta-analysis involving regression analysis to ascertain the nature (i.e. the linearity) of the relationship between DUP and the course of negative symptoms.

RESULTS We extracted 28 non-overlapping studies from 402 relevant papers located via the databases we had consulted. We were able to collect individual patient data from 16 studies (n = 3339). The average DUP was 61.4 weeks (SD: 132.7, median: 12.0). Shorter DUP was significantly associated with less severe negative symptoms at all follow-up assessments. The relationship between the course of negative symptoms and DUP was found to be non-linear and weakened markedly when DUP was longer than nine months.

CONCLUSION Shorter DUP is associated with less severe negative symptoms at follow-up assessments, the first nine months being the most critical period. Since there is no effective treatment for negative symptoms and DUP was found to be non-linear, reducing DUP seems to be an important way of shortening the duration of negative symptoms.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)5, 309-318

KEY WORDS duration of untreated symptoms, first episode psychosis, negative symptoms, schizophrenia, treatment delay