

# Vrouwen met schizofreniespectrumstoornissen verdienen betere zorg<sup>1</sup>

J.N. de Boer, B.A. Brand, I.E.C. Sommer

- Achtergrond** Vrouwen met een schizofreniespectrumstoornis (SSD) hebben een beter klinisch profiel dan mannen bij het begin van hun ziekte, maar verliezen dit voordeel binnen de eerste paar jaar van het leven met SSD. Er zijn voordelen te behalen op verschillende gebieden in de huidige zorg voor vrouwen met een psychose.
- Doel** Beschrijven van verbeterpunten in de zorg voor vrouwen met SSD.
- Methode** Beschouwing van relevante literatuur.
- Resultaten** Een belangrijk verbeterpunt is de vroege opsporing van vrouwspecifieke symptomen van een eerste episode van psychose. Dit kan de duur van onbehandelde psychose verkorten en sneller toegang geven tot vroegtijdige interventiediensten. Speciale aandacht is nodig voor seksuele gezondheid en voor elke geschiedenis van kindertrauma. Voorschrijven en dosering van antipsychotica dienen afgestemd te zijn op het vrouwelijk lichaam, rekening houdend met hormonale levensfasen zoals de menopauze. Overstappen op prolactinesparende middelen kan voordelen opleveren voor zowel de mentale als de somatische gezondheid. Ten slotte moet hormoonvervangende therapie worden overwogen voor postmenopauzale vrouwen.
- Conclusie** Door vrouwspecifieke zorg te bieden, kunnen vrouwen met SSD hun volledige potentieel waarmaken.

Het is al lang bekend dat het ontstaan van schizofrenie bij vrouwen anders is dan bij mannen. Terwijl mannen hun eerste psychose meestal rond de leeftijd van 20 jaar krijgen, is deze leeftijd veel variabler bij vrouwen, bij wie een eerste episode zich kan voordoen op middelbare of zelfs oudere leeftijd (Sommer e.a. 2020). Dit latere debuut stelt veel vrouwen in staat om hun opleiding af te ronden, een relatie te beginnen en zelfs een gezin te stichten vóór hun eerste psychose. Bovendien komt comorbide middelengebruik minder vaak voor bij vrouwen met schizofrenie en zijn cognitieve en negatieve symptomen doorgaans minder ernstig (Jongsma e.a. 2019).

Daar staat tegenover dat affectieve symptomen vaak een integraal onderdeel zijn van het klinische beeld bij vrouwen (Riecher-Rössler e.a. 2018), en deze zijn waarschijnlijk de reden waarom vrouwen vaker de diagnose schizo-affectieve stoornis krijgen dan mannen (Sommer e.a. 2020). Het is daarom passender om hier de term schizofreniespectrumstoornissen (SSD) te gebruiken. Vanwege deze betere start wordt vaak gedacht dat vrouwen tijdens hun leven een lichter verloop van SSD vertonen. Helaas is dit niet het geval. In de eerste tien jaar na de diagnose had 69,5% van beide geslachten minstens één psychiatrische heropname nodig, met iets meer ziekenhuisopnames voor vrouwen (Sommer e.a. 2020) en vergelijkbare herstelpercentages bij vrouwen

(12,9%) en mannen (12,1%) (Jaaskelainen e.a. 2013). Waar mannen ernstigere negatieve symptomen ervaren, hebben vrouwen vaker last van affectieve symptomen (Sommer e.a. 2020) en hoewel agressie jegens anderen vaker voorkomt bij mannen, is auto-agressie (zelfbeschadiging en zelfmoordpogingen) frequenter bij vrouwen (Sommer e.a. 2020).

Deze bevindingen pleiten tegen de opvatting dat SSD een minder ernstig beloop heeft bij vrouwen. Ondanks hun veel betere start lijken vrouwen met SSD hun voordeel al tijdens de eerste jaren van ziekte te verliezen. Wij denken dat met optimale psychosezorg voor vrouwen het beter zal lukken om de relatief gunstige klinische uitgangssituatie vast te houden tijdens het verdere beloop. De huidige psychosezorg is weliswaar van hoge kwaliteit, maar naar ons inzien nog onvoldoende op vrouwen toegesneden. Met deze bijdrage hopen we het bewustzijn voor de specifieke vrouwelijke zorgbehoefte te vergroten, zodat de zorg beter op hen kan worden afgestemd.

## Deelname aan onderzoek

Om te beginnen zijn minder effectieve diagnostiek en behandeling bij vrouwen het gevolg van te weinig vrouwelijke deelnemers in wetenschappelijk onderzoek. Vrouwen zijn nog steeds ondervertegenwoordigd in klinische onderzoeken in alle medische disciplines,

## AUTEURS

**Janna de Boer**, arts in opleiding tot psychiater, Universitair Medisch Centrum Utrecht en promovenda, Universitair Medisch Centrum Groningen.

**Bodyl Brand**, promovenda, Universitair Medisch Centrum Groningen.

**Iris Sommer**, hoogleraar en psychiater, Universitair Medisch Centrum Groningen.

### Correspondentie

Janna de Boer (j.n.deboer-18@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-5-2022.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(8):500-503

ook in de geestelijke gezondheidszorg (Woodall e.a. 2011). Seksespecifieke analyses ontbreken veelal. Zowel diagnostische criteria als conclusies over de werkzaamheid van geneesmiddelen en veiligheidsprofielen zijn dus gebaseerd op overwegend mannelijke deelnemers. Als gevolg zijn de diagnostiek en de behandeling van vrouwen minder evidence-based dan die van mannen. Dit is een groot nadeel, aangezien sommige behandelingen, bijvoorbeeld augmentatie met immuunmodulators, wellicht veelbelovend zijn voor vrouwen, die vaker een atopische constitutie hebben en een hoger risico lopen op auto-immuunziekten (Lambert 2019).

### Duur van onbehandelde psychose

De duur van onbehandelde psychose is een belangrijke determinant van uitkomst (Murru & Carpiniello 2018). Vrouwen vertonen vaker dan mannen atypische eerste tekenen, zoals problemen met focus en aandacht (Rosen e.a. 2020), wat het moeilijker maakt om een eerste psychose bij vrouwen te herkennen. Ook hebben vrouwen vaak prominente affectieve symptomen (Sommer e.a. 2020), een uitgebreider sociaal leven en vertonen ze zelden openlijke apathie of andere prominente negatieve symptomen. Beginnende psychose wordt daardoor bij vrouwen vaak in eerste instantie gediuid als borderlinepersoonlijkheidsstoornis, angst, posttraumatische stressstoornis of depressie (Seeman 2021). Dit leidt tot een langere duur van onbehandelde psychose bij vrouwen (6,6 jaar) in vergelijking met mannen (2,5 jaar) (Køster e.a. 2008).

### Toegang tot speciale vroegepsychoseprogramma's

Patiënten die gespecialiseerde zorg krijgen in programma's voor vroege interventie bij psychose (VIP-teams), hebben een betere uitkomst dan patiënten die in een reguliere setting worden behandeld (Correll e.a. 2018). Doordat veel VIP-teams een maximale leeftijd hanteren (meestal 26 jaar), wordt minstens 50% van de vrouwelijke patiënten uitgesloten van behandeling. Zelfs vrouwen die een eerste psychose op jongere leeftijd krijgen, worden soms niet uitgenodigd voor VIP-teams,

omdat ze niet voldoen aan het typische patiëntprofiel (Anderson e.a. 2018).

Bovendien is het zorgaanbod van VIP-teams beter toegesneden op de aanpak van problematiek die vaker voorkomt bij mannen, zoals problemen op school en comorbide drugsgebruik. Vrouwen met een eerste psychose hebben vaak behoefte aan hulp om hun relatie te behouden en de zorg voor (eventuele) kinderen goed te regelen. Ook hebben vrouwelijke patiënten vaker behoefte aan ondersteuning na/met seksuele uitbuiting (bijv. loverboyproblematiek) en bij huiselijk geweld en is effectieve anticonceptie van groot belang wanneer er geen kinderwens is.

### Psychotherapie

Bij vrouwen met SSD komt seksueel en emotioneel misbruik in de kindertijd vaker voor dan bij mannen met dergelijke diagnoses (Comacchio e.a. 2019). Bovendien is bij vrouwen, en niet bij mannen, een voorgeschiedenis van kindertrauma geassocieerd met een vroegere beginleeftijd van psychose (Comacchio e.a. 2019), en wordt symptoomremissie minder vaak bereikt bij patiënten met kindertrauma, in vergelijking met patiënten zonder een dergelijk trauma (Pruessner e.a. 2019). Traumabehandeling heeft positieve effecten op symptomen van PTSS, depressie en psychose bij mensen met ernstige psychotische stoornissen (van den Berg e.a. 2018). Bovendien staan vrouwen meer open voor psychotherapie dan mannen. Toch blijft de implementatie van psychologische behandeling bij psychose laag (Colling e.a. 2017).

### Seksuele gezondheid

Seksuele gezondheid en welzijn vormen een essentieel, maar onderbelicht gebied bij vrouwen met SSD (Mitchel e.a. 2021). Hoewel de prevalentie van seksuele disfunctie bij SSD vergelijkbaar is bij mannen en vrouwen, komt libidoverlies iets vaker voor bij vrouwen. Daarnaast is het al dan niet aanwezig zijn van een zwangerschapswens een belangrijk gespreksonderwerp voor vrouwen in de psychosezorg. Pre- en postnataal hebben vrouwen met SSD te maken met stigmatisering, angst

voor verlies van de voogdij over kinderen, gebrek aan focus op de moeder en een onvervulde behoefte aan informatie en onderwijs/ondersteuning (Megnin-Viggars e.a. 2015).

Als er sprake is van een kinderwens kan men preconceptieel nadenken over dosering, spiegelcontroles en het eventueel switchen van antipsychoticum (Dazzan 2021). Ook overerfbaarheid en behoefte aan begeleiding rondom de geboorte/opvoeding kan men dan bespreken. Bij vrouwen zonder kinderwens is effectief gebruik van voorbehoedsmiddelen een punt om te bespreken als onderdeel van een zorgplan, aangezien ongeplande en elkaar opvolgende zwangerschappen (en abortussen) significant vaker voorkomen bij vrouwen met SSD (Gupta e.a. 2019). Bovendien kan stabiele hormoonsuppletie (dus de combinatiepil continu blijven gebruiken, zonder stopweek) een gunstig effect hebben op de symptomen (González-Rodríguez e.a. 2021).

### Medicamenteuze behandeling

Het vrouwelijk lichaam verschilt van het mannelijk lichaam op veel aspecten die de farmacodynamiek en farmacokinetiek beïnvloeden (Brand e.a. 2022b). Deze verschillen leiden tot hogere serumspiegels van de meeste antipsychotica bij vrouwen, vooral vóór de menopauze. Bovendien is de bezetting van de dopaminereceptoren bij vrouwen aanzienlijk hoger dan bij mannen, zelfs bij vergelijkbare bloedspiegels. Toch ontbreken vrouwspecifieke doseringsaanbevelingen in onze richtlijnen, waardoor veel vrouwen met SSD waarschijnlijk te hoge doses krijgen, met meer bijwerkingen als gevolg (Hoekstra e.a. 2021).

Daarnaast zijn typische antipsychotica en enkele atypische antipsychotica berucht voor het induceren van hoge prolactinespiegels (Brand e.a. 2022b). Hyperprolactinemie en (secundair) hypogonadisme veroorzaken o.a. hirsutisme, seksuele disfunctie, polycysteus ovariumsyndroom (PCOS), osteoporose en verhogen het risico op borstkanker (Pottegård e.a. 2018). Dit verhoogde risico is extra zorgwekkend omdat vrouwen met SSD minder vaak deelnemen aan borstkankerscreening en behandeling, met als gevolg een toename van de mortaliteit aan borstkanker (Dalton e.a. 2018).

Minder voortvarende farmacotherapie bij vrouwen blijkt ook uit het voorschrijven van clozapine, onafhankelijk van sekseverschillen in klinische factoren zoals agressie, neutropenie of somatische comorbiditeit (Wellesley Wesley e.a. 2021).

Een ander belangrijk verschil in behandeling betreft het gebruik van langwerkende antipsychotica (LAI). Hoewel LAI niet geassocieerd zijn met een betere respons dan orale antipsychotica, verbeteren ze de therapietrouw en verminderen ze het risico op terugval. Toch hebben verschillende onderzoeken aangetoond dat vrouwen minder vaak LAI krijgen voorgeschreven (Medrano e.a. 2018), terwijl hun therapietrouw niet hoger is dan die van mannen.

### Hormonale veranderingen

Oestrogenen verklaren grotendeels de latere aanvangsleeftijd en de hogere werkzaamheid en lagere verdraagbaarheid van antipsychotica bij vrouwen in vergelijking met mannen met SSD (Brand e.a. 2022b). Voor optimale zorg is het daarom belangrijk om rekening te houden met de verschillende hormonale fasen die een vrouw doormaakt tijdens haar leven (bijv. zwangerschap, bevalling, borstvoeding of menopauze).

Oestrogenen reguleren de neurotransmissie van dopamine en versterken de werkzaamheid van de meeste antipsychotica. Voor de meeste antipsychotica (behalve voor quetiapine en lurasidon) geldt dat de dosering voor premenopauzale vrouwen gemiddeld lager kan zijn dan die voor mannen, en dat men de dosis na de menopauze veelal moet verhogen om hetzelfde effect te bereiken (opnieuw quetiapine en lurasidon uitgezonderd) (Brand e.a. 2022b). Ook het gebruik van oestrogene anticonceptiva heeft een groot effect: zo is de clozapinespiegel in de hormonale fase van de anticonceptiepill twee tot drie keer zo hoog als in de stopweek (McCloskey e.a. 2021). De menopauze is een bijzonder belangrijke periode waarin blijvende hormonale veranderingen plaatsvinden en aanpassingen van de antipsychoticadosering nodig zijn, iets wat in de huidige richtlijnen nog niet geadviseerd wordt. Ook kan men hormonale substitutietherapie met raloxifeen overwegen, aangezien dit positieve effecten heeft op zowel cognitieve stoornissen als de ernst van de symptomen bij postmenopauzale vrouwen met SSD (de Boer e.a. 2018).

### Conclusie

Vrouwen hebben dus in het algemeen een betere uitgangspositie, maar verliezen dit voordeel ten opzichte van mannen binnen de eerste paar jaar dat ze met SSD leven (Brand e.a. 2022a). Het gebrek aan seksespecifieke analyses in (geneesmiddelen)onderzoeken zorgt ervoor dat er nog onvoldoende kennis is over hoe we vrouwen met SSD het beste kunnen diagnosticeren en behandelen.

Latere diagnose, gebrek aan toegang tot VIP-teams, overdosering met antipsychotica, lagere voorschrijfpercentages voor clozapine en LAI, inductie van secundaire hypo-oestrogene toestand, het niet aanpassen van de medicatiedosis na de menopauze en het uitblijven van hormoonvervangings therapie zijn klinische factoren die ervoor zorgen dat vrouwen hun voorsprong verliezen. De meeste van deze factoren kunnen gelukkig vrij eenvoudig worden verbeterd. Wij concluderen dat vrouwen geen lichtere vorm van SSD hebben en daarom, net als mannen, zorg verdienen die specifiek op hen is afgestemd.

## NOOT

1 Dit artikel is een sterk verkorte en bewerkte versie van een eerder in *Lancet Psychiatry* gepubliceerd artikel, met als titel 'Towards better care for women with schizophrenia-spectrum disorders' (Brand e.a. 2022). Afgedrukt met toestemming.

## LITERATUUR

- Anderson KK, Norman R, MacDougall AG, e.a. Disparities in access to early psychosis intervention services: comparison of service users and nonusers in health administrative data. *Can J Psychiatry* 2018; 63: 395-403.
- Berg D van den, de Bont PAJM, van der Vleugel BM, e.a. Long-term outcomes of trauma-focused treatment in psychosis. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 180-2.
- Boer JN de, Prikken M, Lei WU, e.a. The effect of raloxifene augmentation in men and women with a schizophrenia spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018; 4: 1.
- Brand BA, de Boer JN, Dazzan P, e.a. Towards better care for women with schizophrenia-spectrum disorders. *Lancet Psychiatry* 2022a; 9: 330-6.
- Brand BA, Haveman Y, de Beer F, e.a. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med* 2022b; 52: 649-63.
- Colling C, Evans L, Broadbent M, e.a. Identification of the delivery of cognitive behavioural therapy for psychosis (CBTp) using a cross-sectional sample from electronic health records and open-text information in a large UK-based mental health case register. *BMJ Open* 2017; 7: e015297.
- Comacchio C, Howard LM, Bonetto C, e.a. The impact of gender and childhood abuse on age of psychosis onset, psychopathology and needs for care in psychosis patients. *Schizophr Res* 2019; 210: 164-71.
- Correll CU, Galling B, Pawar A, e.a. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 555-65.
- Dalton SO, Suppli NP, Ewertz M, e.a. Impact of schizophrenia and related disorders on mortality from breast cancer: a population-based cohort study in Denmark, 1995-2011. *Breast* 2018; 40: 170-6.
- Dazzan P. Schizophrenia during pregnancy. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34: 238-44.
- González-Rodríguez A, Guàrdia A, Monreal JA. Peri- and post-menopausal women with schizophrenia and related disorders are a population with specific needs: a narrative review of current theories. *J Pers Med* 2021; 11: 849.
- Gupta R, Brown HK, Barker LC, e.a. 2019. Rapid repeat pregnancy in women with schizophrenia. *Schizophr Res* 2019; 212: 86-91.
- Hoekstra S, Bartz-Johannessen C, Sinkeviciute I, e.a. Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder: Results from the BeSt InTro Study. *NPJ Schizophr* 2021; 7: 1-7.
- Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, e.a. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1296-306.
- Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, e.a. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019; 4: e229-44.
- Køster A, Lajer M, Lindhardt A, e.a. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43: 940-6.
- Lambert NC. Nonendocrine mechanisms of sex bias in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 673-86.
- McCloskey LR, Wisner KL, Cattán MK, e.a. Contraception for women with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 247-55.
- Medrano S, Abdel-Baki A, Stip E, e.a. Three-year naturalistic study on early use of long-acting injectable antipsychotics in first episode psychosis. *Psychopharmacol Bull* 2018; 48: 25-61.
- Megnin-Viggars O, Symington I, Howard LM, e.a. Experience of care for mental health problems in the antenatal or postnatal period for women in the UK: a systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18: 745-59.
- Mitchell KR, Lewis R, O'Sullivan LF, e.a. What is sexual wellbeing and why does it matter for public health? *Lancet Public Health* 2021; 6: e608-13.
- Murru A, Carpinello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: a review. *Neurosci Lett* 2018; 669: 59-67.
- Pottegård A, Lash TL, Cronin-Fenton D, e.a. 2018. Use of antipsychotics and risk of breast cancer: A Danish nationwide case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2152-61.
- Pruessner M, King S, Vracotas N, e.a. 2019. Gender differences in childhood trauma in first episode psychosis: association with symptom severity over two years. *Schizophr Res* 2019; 205 (March): 30-7.
- Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses - a critical review. *Arch Womens Ment Health* 2018; 21: 627-48.
- Rosen M, Haidl TK, Ruhrmann S, e.a. Sex differences in symptomatology of psychosis-risk patients and in prediction of psychosis. *Arch Womens Ment Health* 2020; 23: 339-49.
- Seeman MV. Sex differences in schizophrenia relevant to clinical care. *Expert Rev Neurother* 2021; 21: 443-53.
- Sommer IE, Tiihonen J, van Mourik A, e.a. The clinical course of schizophrenia in women and men - a nation-wide cohort study. *NPJ Schizophr* 2020; 6: 12.
- Wellesley Wesley E, Patel I, Kadra-Scalzo G, e.a. Gender disparities in clozapine prescription in a cohort of treatment-resistant schizophrenia in the South London and Maudsley Case Register. *Schizophr Res* 2021; 232 (June): 68-76.