

EBRO MODULE

Vroege psychose



April 2017

Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGz
Helling 12
3523 CC UTRECHT
030 737 04 70
secretariaat@kwaliteitsontwikkelingggz.nl

www.kwaliteitsontwikkelingggz.nl



Kwaliteits-
ontwikkeling
GGz

Netwerk voor goede zorg

Inhoudsopgave

1	Algemene inleiding	6
1.1	Definities en kenmerken van vroege psychose	6
1.2	Epidemiologie	7
1.3	Diagnostiek	7
1.4	Behandeling	8
1.5	Beloop	9
	Referenties - Hoofdstuk 1	10
2	Methodologische inleiding	12
2.1	Doelstelling en Doelgroep	12
2.2	Afbakening	12
2.3	Uitgangsvragen	13
2.4	Werkgroep en werkwijze	14
2.4.1	Leden Werkgroep	14
2.4.2	Adviseurs	15
2.4.3	Methodologische ondersteuning	15
2.5	Methode: wetenschappelijke onderbouwing	16
2.6	Methode Health Economics	21
2.6	Implementatie	22
2.7	Herziening	22
	Referenties – Hoofdstuk 2	23
3	Organisatie van zorg	24
3.1	Inleiding	24
3.2	Behandelrelatie	25
3.2.1	Inleiding	25
3.2.2	Wetenschappelijke onderbouwing	26
3.2.3	Conclusies / samenvatting wetenschappelijke literatuur	31
3.2.4	Kosteneffectiviteit	32
3.2.5	Van bewijs naar aanbevelingen	32
3.2.6	Aanbevelingen	33
3.3	Vroege interventie psychose (VIP) teams	33
3.3.1	Inleiding	33
3.3.2	Wetenschappelijke onderbouwing	35
3.3.3	Conclusies	37
3.3.4	Kosteneffectiviteit	38
3.3.5	Van bewijs naar aanbevelingen	39
3.3.6	Aanbevelingen	43
	Referenties – Hoofdstuk 3	44
4	Ultrahoog risico op het ontwikkelen van een psychotische episode	46
4.1	Inleiding	46
4.2	Screening van personen met een Ultrahoog Risico op een psychose	49



4.2.1	Inleiding	49
4.2.2	Wetenschappelijke onderbouwing	50
4.2.3	Conclusies	52
4.2.4	Kosteneffectiviteit	53
4.2.5	Van bewijs naar aanbeveling	53
4.2.6	Aanbevelingen	54
4.3	Diagnostiek van ultrahoog risico en psychotische stoornis	54
4.3.1	Inleiding	54
4.3.2	Wetenschappelijke onderbouwing	55
4.3.3	Conclusies	56
4.3.4	Kosteneffectiviteit	56
4.3.5	Van bewijs naar aanbeveling	56
4.3.6	Aanbevelingen	57
4.4	Interventies bij ultrahoog risico op het ontwikkelen van een psychose	57
4.4.1	Inleiding	57
4.4.2	Wetenschappelijke onderbouwing	58
4.4.3	Conclusies	60
4.4.4	Kosteneffectiviteit	62
4.4.5	Van bewijs naar aanbeveling	63
4.4.6	Aanbevelingen	65
	Referenties – Hoofdstuk 4	66

5 Diagnostiek van psychose 73

5.1	Inleiding hoofdstuk	73
5.2	Categoriale en dimensionale diagnostiek van psychose	74
5.2.1	Inleiding paragraaf	74
5.2.2	Wetenschappelijke onderbouwing	75
5.2.3	Conclusies	80
5.2.4	Kosteneffectiviteit	80
5.2.5	Van bewijs naar aanbeveling	80
5.2.6	Aanbevelingen	82
5.3	Individueel profiel binnen de diagnose	82
5.3.1	Inleiding	82
5.3.2	Wetenschappelijke onderbouwing	83
5.3.3	Conclusies	84
5.3.4	Kosteneffectiviteit	87
5.3.5	Van bewijs naar aanbeveling	87
5.3.6	Aanbevelingen	88
	Bijlage 5.A - Klinische schaal voor de beoordeling van dimensies van psychose	89
	Referenties – Hoofdstuk 5	1

6 Farmacotherapie 5

6.1	Inleiding hoofdstuk	5
6.2	Effectiviteit, dosering en duur van medicamenteuze behandeling	5
6.2.1	Inleiding	5
6.2.2	Wetenschappelijke onderbouwing	6
6.2.3	Conclusies	14
6.2.4	Kosteneffectiviteit	15
6.2.5	Van bewijs naar aanbeveling	15



6.2.6	Aanbevelingen	19
6.3	Bijwerkingen van antipsychotica	21
6.3.1	Inleiding	21
6.3.2	Wetenschappelijke onderbouwing	21
6.3.3	Conclusies	23
6.3.4	Kosteneffectiviteit	23
6.3.5	Van bewijs naar aanbevelingen	24
6.3.6	Aanbevelingen	25
	Referenties – Hoofdstuk 6	27

7 Psychologische, psychosociale en verpleegkundige interventies 33

7.1	Inleiding	33
7.2	Psycho-educatie	35
7.2.1	Inleiding	35
7.2.2	Wetenschappelijke onderbouwing	35
7.2.3	Van bewijs naar aanbevelingen	35
7.2.4	Aanbevelingen	37
7.3	Cognitieve gedragstherapie	37
7.3.1	Inleiding	37
7.3.2	Wetenschappelijke onderbouwing	38
7.3.3	Conclusies	40
7.3.4	Kosteneffectiviteit	41
7.3.5	Van bewijs naar aanbeveling	41
7.3.6	Aanbevelingen	42
7.4	Cognitieve remediatie training	43
7.4.1	Wetenschappelijke onderbouwing	44
7.4.2	Conclusies	46
7.4.3	Kosteneffectiviteit	47
7.4.4	Van bewijs naar aanbeveling	47
7.4.5	Aanbevelingen	49
7.5	Familie interventies	49
7.5.1	Inleiding	49
7.5.2	Wetenschappelijke onderbouwing	50
7.5.3	Conclusies	51
7.5.4	Kosteneffectiviteit	52
7.5.5	Van bewijs naar aanbeveling	52
7.5.6	Aanbevelingen	54
7.6	Crisismanagement strategieën	55
7.6.1	Inleiding	55
7.6.2	Wetenschappelijke onderbouwing	55
7.6.3	Van bewijs naar aanbevelingen	55
7.6.4	Aanbeveling	57
7.7	Voorkomen van zelfbeschadiging en suïcidaliteit	58
7.7.1	Inleiding	58
7.7.2	Wetenschappelijke onderbouwing	58
7.7.3	Van bewijs naar aanbevelingen	58
7.7.4	Aanbevelingen	59
7.8	Somatische screening en leefstijlcoaching	60
7.8.1	Inleiding	60



7.8.2	Wetenschappelijke onderbouwing	60
7.8.3	Van bewijs naar aanbevelingen	60
7.8.4	Aanbevelingen	62
7.9	Psychomotorische therapie (PMT)	63
7.9.1	Inleiding	63
7.9.2	Wetenschappelijke onderbouwing	64
7.9.3	Conclusie	64
7.9.4	Van bewijs naar aanbevelingen	64
7.9.5	Aanbevelingen	67
7.10	Behandeling Traumagerelateerde klachten	67
7.10.1	Inleiding	67
7.10.2	Wetenschappelijke onderbouwing	67
7.10.3	Van bewijs naar aanbeveling	67
7.10.4	Aanbevelingen	68
7.11	Adherence therapie	69
7.11.1	Inleiding	69
7.11.2	Wetenschappelijke onderbouwing	69
7.11.3	Conclusies	69
7.11.4	Kosteneffectiviteit	69
7.11.5	Van bewijs naar aanbevelingen	70
7.11.6	Aanbevelingen	70
Referenties – Hoofdstuk 7		71

8 Maatschappelijke participatie 77

8.1	Inleiding hoofdstuk	77
8.2	Algemene rehabilitatiebenaderingen	78
8.2.1	Inleiding	78
8.2.2	Wetenschappelijke onderbouwing	78
8.2.3	Conclusies	81
8.2.4	Kosteneffectiviteit	82
8.2.5	Van bewijs naar aanbeveling	82
8.2.6	Aanbevelingen	83
8.3	Werken en leren	84
8.3.1	Inleiding	84
8.3.2	Wetenschappelijke onderbouwing	86
8.3.3	Conclusies	88
8.3.4	Kosteneffectiviteit	89
8.3.5	Van bewijs naar aanbevelingen	89
8.3.6	Aanbevelingen	91
8.4	Sociale relaties	92
8.4.1	Inleiding	92
8.4.2	Wetenschappelijke onderbouwing	92
8.4.3	Conclusies	93
8.4.4	Kosteneffectiviteit	93
8.4.5	Van bewijs naar aanbevelingen	93
8.4.6	Aanbevelingen	95
8.5	Zelfstigma	95
8.5.1	Inleiding	95
8.5.2	Wetenschappelijke onderbouwing	95



8.5.3	Conclusie	97
8.5.4	Kosteneffectiviteit	97
8.5.5	Van bewijs naar aanbeveling	97
8.5.6	Aanbevelingen	99
Referenties – Hoofdstuk 8		100



1 Algemene inleiding

1.1 Definities en kenmerken van vroege psychose

Deze module betreft diagnostiek en behandeling van vroege psychose. Dit begrip is in de laatste twintig jaar ontwikkeld, vanuit de behoefte van patiënten, hun familie en hulpverleners om de zorg te verbeteren voor mensen die voor het eerst te maken krijgen met een psychose. De ervaring was dat de zorg voor mensen met schizofrenie, gekenmerkt door langdurige begeleiding die gericht is op symptoomreductie en rehabilitatie in de context van beperkingen, niet goed aansloot op de behoeften van jong volwassenen met een vroege psychose. Vroege interventie psychose (VIP) teams werden opgericht om zo snel mogelijk intensieve behandeling te kunnen geven, met als belangrijkste doel dat mensen met vroege psychose de aansluiting bij de maatschappij niet verliezen en zich ontwikkelen zoals past bij hun levensfase. Behandeling van vroege psychose betekent streven naar volledig herstel van symptomen, meedoen in alle sociale rollen en voorkómen van een chronisch beloop van psychose. Volledig herstel wordt helaas lang niet altijd werkelijkheid. Dit dient tijdig te worden signaleerd en besproken, om de aansluiting met de patiënt en diens naasten te behouden en de behandeling aan te passen.

Parallel aan de ontwikkelingen in de zorg ondersteunden wetenschappelijke bevindingen het nut van het maken van onderscheid binnen het brede domein van psychotische stoornissen. Epidemiologisch onderzoek heeft laten zien dat er voorafgaand aan het ontstaan van een eerste psychose vaak al milde, vluchtige psychotische verschijnselen zijn, die samen gaan met een achteruit gaan van functioneren en andere psychiatrische problemen, zoals angst en depressie (Fusar-Poli et al., 2013). Criteria voor een Ultra Hoog Risico voor psychose (UHR) werden ontwikkeld, en er is sterk overwogen om dit risico profiel (Attenuated Psychosis Syndrome) als stoornis in de DSM5 op te nemen, vooral omdat behandeling van deze milde (subklinische) symptomen het risico op het krijgen van een psychose sterk bleek te verkleinen (van der Gaag et al., 2013). Recent is voorgesteld om UHR, eerste psychose en recidiverende psychosen als stadia van psychotische stoornissen te onderscheiden (McGorry, Nelson, Goldstone, & Yung, 2010) (Tabel 1). Door het concept van klinische stadiëring te gebruiken is het wellicht mogelijk om interventies te beschrijven die per stadium van psychose het meest passend en effectief zijn (de Haan, 2012). De komende jaren moet blijken of dat inderdaad een vruchtbare benadering is.

Tabel 1. Klinische stadia van psychotische stoornissen *

Stadium	Beschrijving
0	Verhoogd risico, geen symptomen: jongvolwassen broers en zussen van patiënt met psychose
1a	Verhoogd risico: lichte symptomen, lichte achteruitgang van functioneren
1b	Ultrahoog risico: matige symptomen, niet psychotisch, matige achteruitgang van functioneren
2	Eerste psychotische episode
3a	Incomplete remissie van symptomen (kan overgaan in stadium 4)
3b	Recidief psychose; symptomen en sociaal functioneren beneden het niveau van remissie na
3c	Meerdere recidieven, duidelijke langdurige achteruitgang in functioneren
4	Ernstige, aanhoudende ziekte met chronische symptomen en functionele handicap

* Naar (De Haan, 2012; McGorry et al., 2010).

Met 'vroege psychose' bedoelen we in deze module de periode voorafgaand aan de eerste psychotische symptomen, de eerste psychose, en de periode tot vijf jaren na de eerste psychose. Het begrip 'eerste psychose' wordt in deze module gebruikt voor de eerste psychotische episode.



Stoornissen als manisch depressiviteit, eetstoornissen, angststoornissen, depressie, verslaving, persoonlijkheidsstoornissen, gedragsstoornissen en zo ook psychose: ze ontstaan met name in de adolescentieleeftijd en vroege volwassenheid.

Het zijn ontwikkelingsaandoeningen: er is sprake van een verstoring van de normale ontwikkeling. Pas met kennis over de ontwikkelingsfase en alle variaties daarop van de jongere kan pathologie begrepen worden. Verschijnselen die bij een 14 jarige nog als normaal beschouwd kunnen worden kunnen zo voor een 17 jarige als pathologisch beschouwd worden. (F. Boer, T Dorreleijers, leerboek psychiatrie kinderen en adolescenten). Ontwikkelingspsychopathologie maakt bij uitstek gebruik van de dimensionele benadering, die nu middels stadiering in opmars is bij psychose een zijn voorstadia.

Het leidt tot een beschrijvende diagnose vanuit de adolescent binnen zijn omgeving met zijn ontwikkelingsfase, waarbij rekening gehouden wordt met symptomen. Symptomen, ook van psychotische aard kunnen van voorbijgaande aard zijn, of blijvend, met invloed op functioneren; symptomen kunnen ook een voorbode van andere symptomen zijn, (pluripotent), of al van dien aard zijn dat er sprake is van een psychose. Dan nog: het gaat om een adolescent, met zijn ontwikkelingsfase met een psychose, en niet andersom.

Het benaderen van psychotische symptomen vanuit de ontwikkelingspsychologie impliceert gebruik maken van stadia, betrekken van omgeving afhankelijk van ontwikkeling van jongere zelf, en houdt ook rekening met autonomie, een zo belangrijk onderdeel van juist deze fase. Hoe dit praktisch toe te passen bij adolescenten, de zo specifieke leeftijdsfase waarin autonomie zo van belang is, en hulp vragen precair.

Bijvoorbeeld: Bijzondere ervaringen (milde psychotische symptomen) komen in de adolescentie vaker voor: daar waar volwassenen in de algemene populatie in 17,5% bijzondere ervaringen hebben, is de prevalentie bij adolescenten 30%, (Meng et al., 2009) en ook percentages van 50% zijn beschreven (Wigman e.a. 2011). Echter, de meeste jongeren hebben hier geen last van en de ervaringen zijn meestal van voorbijgaande aard. Kennis over omgaan met stress bij adolescenten, en zijn coping vaardigheden snappen tegen zijn cognitieve, sociale en omgevingsvariabelen kan symptomen in een ander, soms ook onschuldiger licht, plaatsen. Mensen die behandeling krijgen voor vroege psychose worden in de module 'patiënt' genoemd, maar in de dagelijkse praktijk wordt ook vaak van 'cliënt' gesproken.

1.2 Epidemiologie

Volgens een recente meta-analyse heeft ongeveer acht procent van de volwassen algemene bevolking wel eens psychotische ervaringen gehad, vier procent heeft psychotische symptomen in combinatie met subjectief lijden en behoefte aan hulp, en drie procent voldoet aan de criteria voor een psychotische stoornis (van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009). Een wereldwijde meta-analyse van incidentiestudies van psychotische stoornissen berekende een mediaan van 15 nieuwe gevallen per 100.000 inwoners per jaar (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Dertig jaar geleden werd in Noord-Nederland een incidentie gevonden van 11 per 100.000 inwoners per jaar. Een recent onderzoek in Friesland en Twente vond een incidentiecijfer van 22 per 100.000 per jaar. In Den Haag, een sterk verstedelijkt gebied, was de incidentie van niet-affectieve psychose 35 per 100.000 per jaar. Extrapolerend krijgen naar schatting per jaar ongeveer 3000 jongvolwassenen in Nederland voor het eerst een psychose (Veling, Van der Wal, Jansen, Van Weeghel, & Linszen, 2012).

1.3 Diagnostiek

Diagnostiek bij vroege psychose verschilt per stadium. Bij het identificeren van UHR gaat het om vaststellen van frequentie en intensiteit van milde (subklinische) psychotische symptomen, en niveau van sociaal functioneren. Daarnaast moeten ook andere psychiatrische domeinen in kaart worden gebracht, omdat er in dit stadium vaak verschillende symptomen zijn die bij allerlei psychiatrische stoornissen kunnen passen. In de vroege stadia van bijvoorbeeld een bipolaire stoornis, een depressieve stoornis of een borderline persoonlijkheidsstoornis, komen



ook milde psychotische symptomen voor, in combinatie met affectieve symptomen. In deze module wordt daarom rekening gehouden met het pluriforme karakter van milde (subklinische) psychotische symptomen.

Bij de eerste episode psychose wordt differentiaal diagnostiek belangrijker. In dit stadium kan meestal onderscheid gemaakt worden tussen affectieve en niet-affectieve psychotische stoornissen, al moet in sommige gevallen het latere beloop uitwijzen hoe affectieve en niet-affectieve symptomen zich tot elkaar verhouden. Dat kan leiden tot een diagnose schizo affectieve stoornis, waarbij perioden van psychose, depressie of manie los van elkaar voorkomen. De behandeling van affectieve stoornissen (bipolaire stoornis en depressieve stoornis met psychotische kenmerken) valt buiten het bestek van deze module.

Een deel van mensen met vroege psychose zal voldoen aan de diagnostische criteria voor schizofrenie. Recent is opnieuw de discussie opgelaaide over de validiteit van deze diagnose (van Os & Boevink, 2015). Het begrip schizofrenie zou niet meer gebruikt moeten worden omdat er geen goed wetenschappelijk bewijs voor bestaat, en de diagnose onterecht pessimisme en stigma met zich meebrengt. Wat betreft symptomen en beloop bestaan er bovendien grote verschillen tussen mensen met schizofrenie. Ook is er overlap met andere psychiatrische stoornissen zoals bipolaire stoornis en autisme, zowel wat betreft symptoomprofielen, genetische risicofactoren als niet-genetische risicofactoren.

Hoewel er behoefte is aan verbetering van de diagnostische indeling van psychotische stoornissen is er op dit moment niet een voldoende onderzocht alternatief voor DSM- of ICD-classificaties. Deze module sluit aan op modellen van klinische stadiëring en dimensionale diagnostiek. We onderzoeken daarbij ook individuele kenmerken van patiënten die mogelijk een aanvulling geven op categoriale classificaties.

1.4 Behandeling

In de vroege stadia van psychose staat een aantal behandelprincipes centraal: maken van keuzes in behandeling samen met patiënten, betrekken en ondersteunen van naastbetrokkenen, zo snel mogelijk beginnen met intensieve specialistische behandeling, en vanaf het begin richten op volledig symptomatisch, functioneel en persoonlijk herstel (Veling et al., 2012).

Bij deze module moet steeds in gedachten worden gehouden dat keuzen in behandeling altijd door behandelaar en patiënt samen gemaakt horen te worden. De beste behandelbeslissingen zijn die beslissingen die door behandelaar en patiënt samen worden genomen op basis van gedeelde kennis over de te verwachten uitkomsten. Bij het maken van keuzen doorloopt de patiënt een zich herhalend proces van 'in relatie staan tot de eigen problematiek', zich laten informeren en behandelopties verkennen, overwegen, vergelijken en afwegen van de opties, het delen, bediscussiëren en verdiepen van de overwegingen, en het integreren van de keuze (Elwyn et al., 2014). Patiënten die hierin zelf weinig initiatief nemen, communicatieproblemen hebben of (tijdelijk) niet in staat zijn tot adequate oordeelsvorming verdienen extra aandacht. Mensen met weinig scholing of leerstoornissen kunnen bijvoorbeeld baat hebben bij herhaling van informatie en meerdere communicatiemodaliteiten zoals tekst, spraak en beeld. In de loop van de behandeling kunnen gezondheid, kennis, ervaringen, persoonlijke doelen, leefstijl en levenscontext veranderen en daarmee de voorwaarden die een patiënt stelt aan een behandeling. Daarom is het goed evaluatiemomenten regelmatig actief te laten terugkeren.

Patiënten en naastbetrokkenen vinden een goede attitude van hulpverleners en een prettige bejegening van groot belang. Serieus genomen worden, toegankelijkheid, bereikbaarheid en continuïteit van zorg zijn daarbij belangrijke criteria (Stavenuiter, 2012). Bij een vroege psychose moeten naastbetrokkenen nog steeds vaak te lang zoeken voor de zorg op gang komt, waardoor onnodig veel schade ontstaat. Ook wordt door hulpverleners vaak onderschat welke impact een vroege psychose heeft op naastbetrokkenen van patiënten. Zorgen over en zorgen voor een kind, broer of zus met een vroege psychose kost veel energie. Het gaat gepaard met veel emoties, onzekerheid en twijfels over de toekomst. Het is belangrijk om daar in behandeling aandacht aan te



besteden, natuurlijk om het welzijn van naastbetrokkenen te bevorderen, maar ook omdat hun blijvende betrokkenheid bij de zorg voor patiënten cruciaal is voor het slagen van de behandeling.

De meeste behandelingen voor psychose worden toegepast bij alle stadia van psychotische aandoeningen. Veel onderzoek naar effectiviteit van behandelingen is uitgevoerd bij patiënten met langer bestaande psychotische stoornissen, of in groepen waarin geen onderscheid gemaakt werd tussen eerste episode psychose en daarna. In deze module is uitgezocht welke evidentie er is voor behandeling specifiek bij vroege psychose. Als er te weinig onderzoek is verricht in deze groep, wordt beschreven of en hoe evidentie die is gebaseerd op meer chronische patiëntenpopulaties geëxtrapoleerd kan worden naar patiënten met vroege psychose. Hiervoor zijn de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie (MDRS; Van Alphen, 2012) en de NICE guidelines gebruikt (NICE, 2013; NICE, 2014). Op deze manier wordt specifieke kennis over interventies bij vroege psychose geëxpliciteerd, zonder andere kennis te negeren die relevant en toepasbaar is bij vroege psychose. Waar de keuze gemaakt is voor extrapoleren wordt dit onderbouwd, omdat het niet vanzelfsprekend is dat interventies uit de schizofrenie zorg bij deze doelgroep even effectief zijn. Toepassen van deze interventies bij patiënten met vroege psychose kan bovendien ook risico's hebben, zoals onnodige hospitalisering, medicalisering en stigmatisering. De afgelopen jaren is een belangrijk discussiepunt bij de behandeling van vroege psychose geweest hoe de zorg voor deze groep georganiseerd moet worden. De laatste decennia zijn op veel plaatsen in Nederland gespecialiseerde teams voor vroege interventie (VIP) ontstaan, vanuit de gedachte dat er intensieve en specialistische behandeling nodig is voor deze (meestal jonge) patiënten, gericht op volledig herstel van symptomen en functioneren, met veel aandacht voor ontwikkeling naar volwassenheid. Het gaat om voorkómen van langdurige zorgbehoefte en een chronisch, ongunstig beloop. Anderen hebben betoogd dat VIP zorg beter in bredere FACT teams ingebed kan worden, vanwege schaalgrootte, kortere reisafstand en mogelijk meer kennis van de lokale sociale kaart als de regio kleiner is, en continuïteit van zorg als mensen uiteindelijk toch langdurige zorg nodig hebben.

1.5 Beloop

Het beloop van een vroege psychose is zeer wisselend. Er lijkt een relatie te zijn tussen de duur van onbehandelde psychose en het beloop: hoe eerder behandeling start hoe gunstiger de prognose (Marshall et al., 2005). Dit benadrukt het belang dat mensen met een eerste psychose zo snel mogelijk starten met de behandeling. Symptomatische remissie is in het grootste deel van de patiënten met een eerste psychose te bereiken, en functionele remissie in minimaal de helft (Bertelsen et al., 2009). Op langere termijn blijkt dat ongeveer vier van de vijf patiënten tenminste eenmaal een recidief psychose krijgen, met wisselend gevolg voor persoonlijk en sociaal functioneren. Een recente meta-analyse liet zien dat van de mensen met de diagnose schizofrenie op lange termijn slechts een minderheid helemaal vrij van symptomen en functionele beperkingen is (Jääskeläinen et al., 2013), waarbij aangetekend moet worden dat deze meta-analyse gebaseerd is op studies naar het beloop zonder specifieke vroege psychose behandeling. Bovendien, ook als er restklachten overblijven, leren de meeste patiënten daar mee omgaan. Persoonlijk herstel betekent voor iedereen iets anders, bijvoorbeeld: leren leven met je ervaringen, alles een plek geven, nieuwe doelen vinden en zinvol bezig zijn. Dat is voor verreweg de meeste patiënten met een vroege psychose binnen bereik (Van Os & Boevink, 2015). Het is de kunst om in de behandeling van vroege psychose realistisch hoopvol te zijn. Dat wil zeggen, optimistisch te werken aan volledig herstel, zonder voorbij te gaan aan de realiteit dat sommige patiënten maar gedeeltelijk of vrijwel niet herstellen. Voor alle vormen van beloop dient een passend behandelaanbod beschikbaar te zijn.



Referenties – Hoofdstuk 1

- Álvarez-Jiménez, M., Gleeson, J. F., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Killackey, E., ... McGorry, P. D. (2012). Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychological Medicine*, 42, 595–606. doi:10.1017/S0033291711001504
- Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., ... Gleeson, J. F. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, 139, 116–128. doi:10.1016/j.schres.2012.05.007
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan, S. M., ... Berger, G. E. (2010). Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 146–154. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.192
- Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Øhlenschlaeger, J., Le Quach, P., ... Nordentoft, M. (2009). Course of illness in a sample of 265 patients with first-episode psychosis--five-year follow-up of the Danish OPUS trial. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 173–8. doi:10.1016/j.schres.2008.09.018
- Elwyn, G., Lloyd, A., May, C., Van der Weijden, T. T., Stiggelbout, A., Edwards, A., ... Epstein, R. (2014). Collaborative deliberation: A model for patient care. *Patient Education and Counseling*, 97, 158–164.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., ... Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–20. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.269
- Haan, L. de. (2012). Stagering van psychotische stoornissen. *Tijdschrift Voor ...*, 54. Retrieved from <http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/459/articles/9600>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., ... Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296–1306. doi:10.1093/schbul/sbs130
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., ... Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382(9896), 951–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of General Psychiatry*, 62(9), 975–983. doi:10.1001/archpsyc.62.9.975
- Marx, C. E., Bradford, D. W., Hamer, R. M., Naylor, J. C., Allen, T. B., Lieberman, J. A., ... Kilts, J. D. (2011). Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: Emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience*. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.06.076
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., & Yung, A. R. (2010). Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30, 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- NICE 2014. Psychosis and schizophrenia in adults - treatment and management CG178). London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence>
- NICE 2013. Psychosis and schizophrenia in children and young people – recognition and management (CG155). London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg155/evidence>



- Sommer, I. E., Van Westrhenen, R., Begemann, M. J. H., De Witte, L. D., Leucht, S., & Kahn, R. S. (2014). Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 181–191. doi:10.1093/schbul/sbt139
- Stavenuiter, B. (2012). Goede (vroege)psychosezorg volgens familie en naasten. In W. Veling, M. Van der Wal, S. Jansen, J. Van Weeghel, & D. Linszen (Eds.), *Handboek Vroege Psychose* (pp. 187–191). Amsterdam: SWP.
- Swildens, W., van Busschbach, J. T., Michon, H., Kroon, H., Koeter, M. W. J., Wiersma, D., & van Os, J. (2011). Effectively working on rehabilitation goals: 24-month outcome of a randomized controlled trial of the Boston psychiatric rehabilitation approach. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 56(12), 751–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152644>
- Van der Gaag, M., Smit, F., Bechdolf, a, French, P., Linszen, D. H., Yung, a R., ... Cuijpers, P. (2013). Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophrenia Research*, 149(1-3), 56–62. doi:10.1016/j.schres.2013.07.004
- Van Alphen, C., Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R. ...
- Van Wel, T. (2012). Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie. Utrecht: De Tijdstroom.
- Van Os, J., & Boevink, W. (2015). Discussie over niet-bestaan van schizofrenie; is er een olifant in onze kamer? *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 57, 285–287.
- Van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374(9690), 635–45. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8
- Van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179–195. doi:10.1017/S0033291708003814
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 661–671. doi:10.1093/schbul/sbs050
- Veling, W., Van der Wal, M., Jansen, S., Van Weeghel, J., & Linszen, D. (2012). *Handboek Vroege Psychose*. Amsterdam: Uitgeverij SWP.
- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 913–20. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19

2 Methodologische inleiding

Op initiatief van het Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGz is door de werkgroep *Vroege psychose* een multidisciplinaire EBRO¹ module ontwikkeld over screening, diagnostiek en behandeling van mensen met een vroege psychose. De ontwikkeling van de module werd methodologisch en organisatorisch ondersteund door het Trimbos-instituut.

2.1 Doelstelling en Doelgroep

De module is ontwikkeld als hulpmiddel. De module *Vroege psychose* geeft aanbevelingen en handelingsinstructies voor de screening, diagnostiek en behandeling van mensen met een vroege psychose, inclusief mensen met een Ultra Hoog Risico op het ontwikkelen van een psychose. De module geeft aanbevelingen ter ondersteuning van de praktijkvoering van alle professionals die betrokken zijn bij de zorgverlening aan deze groepen patiënten. Op basis van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overige overwegingen geeft de module een overzicht van goed ('optimaal') handelen als waarborg voor kwalitatief hoogwaardige zorg. De module kan tevens richting geven aan de onderzoeksagenda voor wetenschappelijk onderzoek op het gebied van vroege psychose.

De module beoogt een leidraad te geven voor screening, diagnostiek en behandeling van een vroege psychose. Vanuit de multidisciplinaire ontwikkelprocedure poogt de module een positief effect te hebben op de multidisciplinaire samenwerking in de dagelijkse praktijk. Daarnaast moet de module gezien worden als een leidende module, waarvan een vertaling kan plaatsvinden naar lokale zorgprogramma's en protocollen. Het opstellen van lokale zorgprogramma's en protocollen op basis van deze module wordt door de werkgroep aangemoedigd, omdat dat voor de implementatie van de in de module beschreven optimale zorg bevorderlijk is. Indien de aanbevelingen uit deze module in de concrete situatie niet aansluiten bij de wensen of behoeften van de patiënt met een vroege psychose, dan moet het mogelijk zijn beredeneerd af te wijken van de module, tenzij de wensen of behoeften van de patiënt naar de mening van de behandelaar hem/haar kunnen schaden dan wel geen toegevoegde waarde hebben.

2.2 Afbakening

Deze module betreft screening, diagnostiek en behandeling van mensen met een (ultra) hoog risico op een (affectieve of niet-affectieve) psychose en mensen met een vroege psychose, waarbij in beginsel sprake is van een niet affectieve psychose (kortdurende psychotische stoornis, schizofreniforme stoornis, psychotische stoornis NAO, waanstoornis, schizofrenie). Screening op UHR kan op indicatie plaatsvinden bij de HA en POH-GGz en in de GB GGz. Ook kan signalering van een eerste psychose hier plaatsvinden en verwijzing naar de S GGz. De diagnostiek en behandeling van mensen met UHR en met een eerste psychose vindt primair plaats binnen de specialistische ggz. In de S GGz kan de beschreven zorg ook geboden worden door vrijgevestigde professionals. Voor de behandeling van een eerste psychose geldt hierbij dat gespecialiseerde multidisciplinaire zorg vereist is. In deze gevallen is toepasbaarheid voor vrijgevestigde zorgprofessionals afhankelijk van de vraag of zij deze multidisciplinaire zorg kunnen organiseren zoals beschreven in H8 van de zorgstandaard Psychose. Studies over personen vanaf 12 jaar zijn meegenomen. In de module is gezocht naar oorspronkelijke onderzoeken zonder begindatum tot en met mei 2015. Nog niet gepubliceerde onderzoeken zijn niet meegenomen (wel onderzoeken 'in press'). Zie voor meer informatie over de afbakening van de module in de

¹ EBRO staat voor: Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling

bijlagen. Per hoofdstuk is een bijlage opgenomen met toelichting over de gebruikte reviewstrategie (reviewprotocollen per uitgangsvraag).

2.3 Uitgangsvragen

De module is ontwikkeld op geleide van uitgangsvragen, die gebaseerd zijn op knelpunten die worden ervaren rondom screening, diagnostiek en behandeling van volwassenen met een vroege psychose.

De module is geen leerboek waarin zoveel mogelijk beschikbare kennis over een onderwerp wordt opgenomen, maar een document met praktische aanbevelingen rondom knelpunten uit de praktijk. Dat betekent dat praktijkproblemen zoveel als mogelijk uitgangspunt zijn van de teksten in de module. Dat betekent ook dat méér aandacht gegeven wordt aan de wijze waarop die praktijkproblemen worden opgelost, dan aan degene door wie die problemen worden aangepakt of opgelost. De module is een document waarin staat hoe optimale screening, diagnostiek en behandeling er inhoudelijk uitziet. Indien mogelijk wordt ook beschreven in welke vorm een interventie het beste aangeboden kan worden. Daarnaast worden in een apart hoofdstuk aanbevelingen gedaan voor de organisatie van zorg. In deze module worden de hieronder beschreven 'klinische uitgangsvragen' behandeld in de verschillende hoofdstukken.

Uitgangsvragen in de module Vroege psychose zijn:

Hoofdstuk	Uitgangsvragen
Hoofdstuk 3 Organisatie van zorg	➤ In welke mate beïnvloeden specifieke factoren (zoals bejegening en match tussen patiënt en behandelaar en behandelrelatie) de aard en mate van respons op psychologische en psychosociale interventies en hoe kan een optimale match gewaarborgd worden? ➤ Hoe is het effect van inzet van gespecialiseerde intensieve VIP teams op uitkomsten bij mensen met een vroege psychose ten opzichte van inzet van andere ambulante teams?
Hoofdstuk 4 Ultra Hoog Risico	➤ Welke methoden zijn geschikt voor screening van milde (subklinische) psychotische verschijnselen? ➤ Welke methoden zijn geschikt voor diagnostiek van milde psychotische verschijnselen? ➤ Welke interventies (psychologisch, psychosociaal en farmacologisch) kunnen het ontstaan van een psychose uitstellen of anderszins tot een betere uitkomst leiden bij mensen met een Ultra Hoog Risico op het ontwikkelen van een psychose?
Hoofdstuk 5 Diagnostiek van psychose	➤ Hoe voer je (categorale en dimensionale) diagnostiek van niet-affectieve psychose uit (met welk classificatiesysteem en welke instrumenten)? ➤ Op welke manier dient het uitvragen van zorgbehoeften een plaats te krijgen binnen het diagnostisch pad? ➤ Op welke manier neem je patiëntprofiel en stadium van de aandoening mee in de diagnostiek?
Hoofdstuk 6 Farmacologische behandeling	➤ Wat is de effectiviteit van verschillende anti-psychotische middelen, vergeleken bij alternatieve interventies en strategieën (placebo, wachtlijst)? ➤ Wat is het bijwerkingenprofiel van verschillende anti psychotische middelen, vergeleken bij alternatieve interventies en strategieën (placebo, wachtlijst) en wat zijn de verschillen in bijwerkingen voor verschillende subgroepen (ziekestadia, patiëntprofiel)?

	➤ Dient de dosering en duur van toepassen van medicatie ter preventie van terugval anders te zijn voor mensen met een eerste psychose in vergelijking tot andere ziektestadia?
Hoofdstuk 7 Psychologische, psychosociale en verpleegkundige interventies	➤ Wat zijn de voordelen (effectiviteit) en nadelen (bijwerkingen) van verschillende psychologische en psychosociale interventies ten opzichte van de vergelijking?
Hoofdstuk 8 Maatschappelijke Participatie	• Welke interventies zijn effectief in het verhogen van de participatie in de maatschappij op verschillende levensgebieden (werk, leren, sociale contacten, wonen, dagbesteding, antistigma)?

2.4 Werkgroep en werkwijze

De Multidisciplinaire EBRO module Vroege psychose is ontwikkeld door de werkgroep *Vroege psychose*, in opdracht van het Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGz.

De werkgroep, onder voorzitterschap van dr. Wim Veling, psychiater en hoofd afdeling psychosen Universitair Centrum Psychiatrie UMC Groningen, bestond uit: psychiaters, psychologen, verpleegkundigen, job coaches en (familie-) ervaringsdeskundigen, welke door de beroepsverenigingen en familie- en patiëntenverenigingen werden afgevaardigd. Voorafgaande aan het ontwikkeltraject werden kennismakingsgesprekken gevoerd met verscheidene kandidaat leden voor de werkgroep. Uit deze groep belangstellenden werden de huidige werkgroepleden geselecteerd. Naast de werkgroep is een groep van adviseurs samengesteld, welke werd gevraagd voorafgaand aan de commentaarfase schriftelijk te reageren op onderdelen van de concepttekst. Deze adviseurs konden tevens worden gevraagd om tijdens een werkgroepbijeenkomst mee te denken over een specifieke uitgangsvraag. De werkgroep werd methodologisch en organisatorisch ondersteund door het technisch team van het Trimbos-instituut. Dit technisch team bestond uit een projectleider, informatiespecialist, literatuur reviewers, een gezondheidseconoom, een notulist en een projectassistente. Onderstaande schema's geven een overzicht van de samenstelling van de werkgroep, de adviseurs en het ondersteunend technisch team.

2.4.1 Leden Werkgroep

	Naam	Organisatie	Beroepsvereniging
1.	Dr. Wim Veling (voorzitter en eindredactie)	Universitair Medisch Centrum Groningen	Psychiater, NVvP
2.	Dr. Nynke Boonstra (eindredactie)	GGz Friesland, NHL Hogeschool	Verpleegkundig specialist, V&VN
3.	Dhr. Hilbert van Doorne	Mentrum (Arkin)	SPV, V&VN
4.	Prof.Dr. Lieuwe de Haan	AMC	Psychiater, NVvP
5.	Prof.Dr. Mark van der Gaag	VU, Parnassia groep	Psycholoog, NIP
6.	Dr. Harm Gijsman (eindredactie)	Pro Persona	Psychiater, NVvP
7.	Mw. Debby Kamstra	Mentrum (Arkin)	Job coach
8.	Dr. Rianne Klaassen	De Bascule	Psychiater, NVvP
9.	Dhr. Hennie Kleijwegt	Ypsilon	Vertegenwoordiger familieperspectief, Ypsilon
10.	Mw. Mette Lanssen	Anoiksis	Vertegenwoordiger patientperspectief, Anoiksis

11.	Dr. Marieke Pijnenborg	Universiteit van Groningen, GGZ Drenthe	Psycholoog, NIP
12.	Drs. Marcel van der Wal	Rivierduinen	Verpleegkundig specialist, V&VN

2.4.2 Adviseurs

Hoofdstuk	Naam	Organisatie	Beroep
UHR	Ralph Kupka	Vz ZS Bipolaire st	Psychiater, hoogleraar Bipolaire stoornissen
	Marc Lochmann van Bennekom	Pro Persona	Hoofd Zorgprogramma Bipolaire stoornissen
	Lex Wunderink (ook h farmacotherapie)	GGZ Friesland	Psychiater
Diagnostiek	Maarten Bak	Mondriaan	Psychiater
	Jean Paul Selten	GGZ Leiden	Psychiater
Psychologische Interventies	Andre Aleman	UMCG	Psycholoog
	Jooske van Buschbach	Windesheim	Onderzoeker
	Annemieke Zwart	GGZ Friesland	Verpleegkundig specialist
	Tonnie Staring	Altrecht	Psycholoog
Maatschappelijke participatie	Tom van Wel	Altrecht	Psycholoog
	Jaap v Weeghel	Dijk en Duin, Kenniscentrum Phrenos	Hoogleraar Rehabilitatie
Zorgorganisatie	Philippe Delespaul	Mondriaan	Psycholoog, hoogleraar Innovatie in de ggz

2.4.3 Methodologische ondersteuning

Naam	Ondersteuning
Danielle van Duin	Projectleider (en eindredactie), Trimbos-instituut
Marleen Hermens	Reviewer, Trimbos-instituut
Toine Ketelaars	Notulist, Trimbos-instituut
Joran Lokkerbol	Gezondheidseconoom, Trimbos-instituut
Matthijs Oud	Reviewer, Trimbos-instituut
Angita Peters	Informatiespecialist, Trimbos-instituut
Nelleke van Zon	Project assistent en notulist, Trimbos-instituut

In totaal kwam de werkgroep *Vroege psychose* voorafgaand aan de commentaarfase 9 keer bijeen in een periode van 17 maanden (juni 2014 – nov 2015). In deze periode werden de stappen van de methodiek voor *evidence-based* richtlijnontwikkeling (EBRO) doorlopen. De informatiespecialist verrichtte in overleg met de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek en de reviewers maakten een selectie in de gevonden onderzoeken (zie voor informatie over de zoekstrategie en de selectiecriteria: het reviewprotocol). De reviewers beoordeelden de kwaliteit en inhoud van de aldus verkregen literatuur en verwerkten deze in *evidence* tabellen, forest plots, beschrijvingen van de wetenschappelijke onderbouwing en wetenschappelijke (gewogen) conclusies. Leden van de werkgroep gingen op basis van de gevonden literatuur met elkaar in discussie over praktijkoverwegingen (beschreven in de sectie “van bewijs naar aanbeveling”) en aanbevelingen. De werkgroepleden schreven samen met het technisch team van het Trimbos-instituut de concepttekst, welke ter

becommentariëring openbaar is gemaakt. De ontvangen commentaren zijn verwerkt in een commentaartabel, die tijdens een werkgroepbijeenkomst is besproken. Na het doorvoeren van op deze bijeenkomst voorgestelde wijzigingen is de definitieve module aan de opdrachtgever aangeboden.

2.5 Methode: wetenschappelijke onderbouwing

De module Vroege psychose is ontwikkeld volgens de methodiek van de evidence based richtlijnontwikkeling (EBRO).

Zoekstrategie

Om de klinische uitgangsvragen te beantwoorden is door de informatiespecialist, in overleg met de werkgroepleden, op systematische wijze literatuuronderzoek verricht en is een selectie gemaakt binnen de gevonden onderzoeken volgens vooraf vastgestelde selectiecriteria. Er is gezocht naar bestaande (buitenlandse) *evidence-based* richtlijnen voor de zorg aan mensen met een vroege psychose, systematische reviews en oorspronkelijke onderzoeken. In de literatuursearches is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse, Franse, en Duitse taalgebieden. Voor het zoeken naar publicaties is gebruik gemaakt van de volgende informatiebronnen:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Psychological Information Database (PsycINFO)
- PubMed
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Excerpta Medica database (Embase)

Selectiestrategie

Bij de selectie van artikelen zijn de volgende criteria gehanteerd:

- Geeft het onderwerp van het gevonden onderzoek voldoende antwoord op de uitgangsvraag: worden de binnen GRADE vastgestelde kritische en belangrijke uitkomstmaten in het onderzoek geëvalueerd? (zie voor meer informatie over GRADE verderop in deze paragraaf);
- Sluit de doelgroep van het gevonden onderzoek voldoende aan bij de doelgroep van de module (mensen met een ultra hoog risico op een psychose en mensen met een eerste of 'vroege' psychose)? (literatuur gezocht vanaf 12 jaar);
- Is er sprake van een meta-analyse, systematic-review, randomised controlled trial (RCT), cohort onderzoek, cross-sectioneel onderzoek, patiëntcontrole onderzoek of wetenschappelijke verantwoord kwalitatief onderzoek? Bij een longitudinaal onderzoek: Is er sprake van een voldoende lange follow-up periode?;
- Zie voor meer informatie over de zoekstrategie de bijlagen per hoofdstuk en voor meer informatie over de selectiecriteria per uitgangsvraag de reviewprotocollen in de bijlagen per hoofdstuk.

Extrapolatie

In deze module is extrapolatie toegepast wanneer de klinische uitgangsvraag door de werkgroep als belangrijk werd gezien, maar er geen primaire data over mensen met een vroege psychose beschikbaar waren of welke onvoldoende werden geacht. Per klinische uitgangsvraag heeft de werkgroep besloten of geëxtrapoleerd kon worden vanuit literatuur over een populatie met schizofrenie (vanuit Nederlandse of buitenlandse *evidence based* richtlijnen in de sectie "wetenschappelijke onderbouwing" en vanuit niet systematisch gezochte oorspronkelijke studies en reviews in de sectie "van bewijs naar aanbeveling"). Wanneer werd besloten om te extrapoleren, hield de werkgroep in de gaten of andere aspecten van het probleem (zoals bijwerkingen) en uitkomsten (zoals verbeterde toegang tot diensten) gelijk waren. Extrapolatie werd alleen toegepast wanneer de kwaliteit van de data gelijkwaardig was. Hoofdstukken waarin extrapolatie is toegepast zijn: hoofdstuk 3 Organisatie van zorg, H5



Diagnostiek van psychose, H6 Farmacologische behandeling, H7 Psychologische, psychosociale en verpleegkundige interventies en H8 Maatschappelijke participatie.

Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs

Studies werden indien mogelijk door twee personen beoordeeld op het risico op bias met behulp van de Cochrane Collaboration Risico van Bias Assessment Tool (Higgins 2008). Elke studie werd gewaardeerd op de wijze van randomisatie en toewijzing; blinding van de deelnemers, beoordelaars, en therapeuten; gehanteerde methode om met uitval van deelnemers om te gaan; en of alle uitkomsten zijn gerapporteerd. Risico op bias kon als hoog (serieuze kans op beïnvloeding van het resultaat), laag (waarschijnlijk geen invloed op het resultaat), of onduidelijk worden beoordeeld.

Voor het bewijs rondom interventies is daarna het bewijs van de onderzoeken per uitkomstmaat gecgradeerd met behulp van GRADE². De kwaliteit van het bewijs kent daarbij vier niveaus, te weten; zeer laag, laag, matig en hoog. In deze module is gekozen om de GRADE niveaus weer te geven met behulp van de volgende neutrale en internationaal toepasbare weergave:

Hoog	⊕⊕⊕⊕
Matig	⊕⊕⊕○
Laag	⊕⊕○○
Zeer laag	⊕○○○

Het studiedesign bepaalt de uitgangspositie van de kwaliteit van bewijs. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) hebben over het algemeen meer bewijskracht dan observationele studies. Daarom is hun uitgangspositie hoog, terwijl de uitgangspositie van observationele studies laag is. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken en de precisie van de gevonden uitkomst (zie tabel 2.1). GRADE is niet toegepast bij vragen rondom screening en diagnostiek. De reden hiervoor is dat GRADE momenteel nog vooral geschikt is voor onderzoeken rond diagnostische accuratesse. Voor deze onderwerpen is de kwaliteit van de studies beoordeeld met behulp van het QUADAS-2 instrument.

² GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Tabel 2.1: GRADE: Factoren voor downgraden en upgraden

Het niveau van de kwaliteit van het bewijs (zeer laag, laag, matig en hoog) verwijst naar de mate van vertrouwen dat men heeft in de schatting van het effect van een behandeling.

 We downgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:	 We upgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:
1. Beperkingen in de onderzoeksopzet of uitvoering (<i>study limitations</i>)³: hierbij gaat het om de methodologische kwaliteit. Voorbeelden zijn dat de randomisatie-procedure niet optimaal was, dat beoordelaars van subjectieve uitkomsten niet geblindeerd waren, dat er selectief is gerapporteerd over de uitkomsten en dat er veel uitvallers waren.	1. Een groot effect (<i>large magnitude of effect</i>): hiervan is sprake als er in de resultaten een groot effect of een sterk bewijs van associatie gevonden wordt. Dit kan tot uitdrukking komen in de hoogte van het relatieve risico (RR).
2. Inconsistentie van de resultaten (<i>inconsistency</i>): hierbij gaat het om heterogeniteit van de resultaten van verschillende studies. Er kunnen beperkingen zijn als er een grote variatie is in de schattingen van het effect van een behandeling of als er nauwelijks overlap is tussen de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's).	2. Mogelijke confounders die het 'ware' effect verminderd hebben (<i>plausible confounding</i>): hiervan kan sprake zijn als er een achterliggende variabele is, zoals de ernst van de aandoening van de patiënten die met het onderzoek meedoen, die van invloed is op het effect van de interventie.
3. Indirect bewijs (<i>indirectness</i>): er worden twee soorten indirect bewijs onderscheiden. Enerzijds gaat het om indirecte vergelijkingen, bijvoorbeeld wanneer er alleen interventies met een placebo worden vergeleken en geen interventies met elkaar worden vergeleken. Anderzijds gaat het om verschillen in patiëntenpopulatie, inhoud van de interventie of keuze van de uitkomstmaten tussen de beschikbare studies en de uitgangsvraag die in de richtlijn of module wordt gesteld.	3. Bewijs van een verband tussen de dosering en de repons (<i>dose-response gradient</i>): hiervan kan sprake zijn als een stijgende dosering van een bepaald medicijn meer effect geeft.
4. Onnauwkeurigheid van de resultaten (<i>imprecision</i>): hierbij gaat het om de onzekerheid van de uitkomst, bijvoorbeeld als de 95%-BI's heel breed zijn vanwege kleine patiënten aantallen.	
5. Kans op selectieve publicatie (<i>publication bias</i>) van onderzoeken of uitkomstmaten. Een voorbeeld van een beperking is wanneer niet <i>alle</i> studies gepubliceerd worden, bijvoorbeeld kleine studies die geen effecten ten gunste van de interventie konden aantonen.	

Samenvatten van resultaten in 'evidence tabel' en 'forest plot'

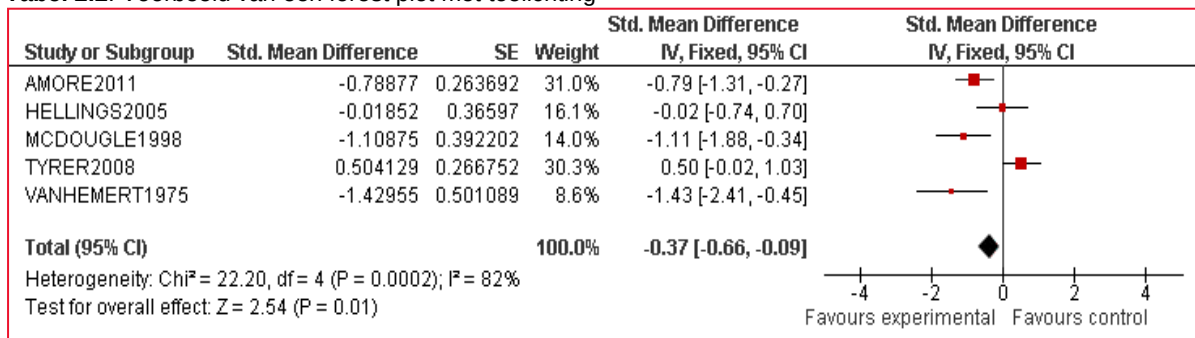
Van elk artikel is een samenvatting gemaakt in een zogenaamde 'evidence tabel', waarin de belangrijkste kenmerken van individuele onderzoeken zijn opgenomen (bij een RCT zijn dat bijvoorbeeld het doel van het onderzoek, het onderzoeksdesign, patiëntkenmerken, interventies, uitkomstmaten en de resultaten). Bij de

³ Het blinderen van deelnemers en therapeuten is in deze richtlijn niet meegenomen in de beoordeling van studies rond psychosociale interventies, omdat blinderen van de deelnemers en therapeuten niet goed mogelijk is bij deze interventies.

uitgangsvragen over interventies is voor elke kritische uitkomstmaat een meta-analyse uitgevoerd, om de omvang van het klinisch effect van de interventie samen te vatten. De data uit oorspronkelijke onderzoeken worden hiervoor verwerkt in een forest plot, welke een grafische weergave van de meta-analyse geeft (zie tabel 2.2 voor een voorbeeld van een forest plot).

- De verticale lijn is de lijn van geen effect.
- Elke blokje geeft de puntschatting van het interventie effect van een onderzoek aan
- De grootte van het blokje correspondeert met het gewicht van het onderzoek binnen de meta-analyse
- De horizontale lijn is een weergave van het betrouwbaarheidsinterval (95% BI)
- De diamant is een weergave van het overall effect (gemiddeld gewogen effect)
- De significantie van het overall effect wordt onderaan de plot gegeven (z-score en p-waarde)
- De I^2 geeft de mate van heterogeniteit van de studies aan (consistentie van de resultaten)

Tabel 2.2: Voorbeeld van een forest plot met toelichting



Wanneer er onvoldoende data beschikbaar waren om een meta-analyse uit te voeren, stelden de reviewers in enkele gevallen een narratieve (beschrijvende) review van het beschikbare bewijs op (zonder 'gepoolde' resultaten en berekening van mate van heterogeniteit, maar met een beschrijving van de kwaliteit). De kwaliteitsbeoordeling en een samenvattende beschrijving van de verschillende onderzoeken welke zijn geselecteerd vanuit de systematische literatuur search worden voor elke uitgangsvraag beschreven onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'.

Conclusies

De formulering van de conclusies, gebaseerd op de studies uit de systematische literatuur search, is afgestemd op het GRADE niveau (zie tabel 2.3). Deze formulering sluit ook aan bij de 'levels of evidence' welke indeling (niveau 1 t/m 4) voorheen werd gebruikt in onder andere de multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie.

Tabel 2.3 Formulering conclusies n.a.v. GRADE niveau

GRADE	Levels of evidence	Formulering conclusies
⊕⊕⊕⊕	Niveau 1	"Het is aangetoond dat..."
⊕⊕⊕○	Niveau 2	"Het is aannemelijk dat..."
⊕⊕○○	Niveau 3	"Er zijn aanwijzingen dat..."
⊕○○○	Niveau 4	"Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat..."

Aanbevelingen

Aanbevelingen kunnen gegradeerd worden als 'sterk' (onvoorwaardelijk) of 'zwak' (voorwaardelijk). Wanneer de kwaliteit van het bewijs voor de positieve en negatieve effecten van een interventie hoog is, kan dit leiden tot een sterke aanbeveling, en omgekeerd, wanneer de bewijskracht laag tot zeer laag is, kan dit een zwakke aanbeveling opleveren (zie tabel 2.4 voor de indeling van sterke en zwakke aanbevelingen). Een zwakke aanbeveling geeft meer ruimte om af te wijken en aandacht te schenken aan alternatieven die passen bij de behoeften van de patiënt, terwijl bij een sterke aanbeveling die ruimte beperkt is. Echter, de kracht van het wetenschappelijke bewijs is niet de enige factor die de sterkte van de aanbevelingen bepaalt. De aanbevelingen zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs enerzijds, en overige overwegingen, zoals praktijkervaringen van de werkgroepleden, ervaringen en voorkeuren van patiënten met een vroege psychose en familie, kosten, beschikbaarheid en organisatorische aspecten, anderzijds. Deze laatste zijn opgenomen onder het kopje 'van bewijs naar aanbeveling'.

Tabel 2.4 Bepaling van sterkte van aanbeveling

Sterkte van aanbeveling	Kwaliteit Wetenschappelijk bewijs: Graad van evidentie	Overige overwegingen (sectie "van bewijs naar aanbeveling")	Implicaties
1A = sterke aanbeveling	Hoge graad evidentie: RCT's <i>zonder beperkingen</i> of sterk overtuigende evidentie van observationele onderzoeken	Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychische stoornis en in de meeste omstandigheden
1B = sterke aanbeveling	Matige graad evidentie: RCT's <i>met beperkingen</i> of sterke evidentie vanuit observationele onderzoeken	Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychische stoornis en in de meeste omstandigheden
1C = sterke aanbeveling	Lage of zeer lage graad evidentie: Uitkomsten van observationele onderzoeken of casestudies of RCT's <i>met veel beperkingen</i>	Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt
2A = zwakke aanbeveling	Hoge graad evidentie: RCT's <i>zonder beperkingen</i> of sterk overtuigende evidentie van observationele onderzoeken	Onder andere: evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naar gelang de omstandigheden, mensen met een psychische stoornis of maatschappelijke waarden
2B = zwakke aanbeveling	Matige graad evidentie: RCT's <i>met beperkingen</i> of sterke evidentie vanuit observationele onderzoeken	Onder andere: evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, mensen met een psychische stoornis of maatschappelijke waarden

2C = zwakke aanbeveling	Lage of zeer lage graad evidentie: Uitskomsten van observationele onderzoeken of casestudies of RCT's <i>met veel beperkingen</i>	Onder andere: onzekerheid over voor- of nadelen - evenwicht tussen beide is mogelijk	erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn
-------------------------	--	---	---

Voor de formulering van 'sterke' (onvoorwaardelijke) en 'zwakke' (voorwaardelijke) aanbevelingen is de volgende indeling aangehouden (zie tabel 2.5):

Tabel 2.5 GRADE Voorkeursformulering sterke / zwakke aanbevelingen

Sterkte van aanbeveling	Positieve aanbeveling	Negatieve aanbeveling
Sterk (1)	"Dienen, horen, is eerste keuze, is aanbevolen, heeft de voorkeur, is standaard, is vereist"	"Dient niet, niet aan te bevelen, wordt ontraden, verdient geen aanbeveling"
Zwak (2)	"Te overwegen, is een optie, kan, kan zinvol zijn, er is mogelijk plaats, de werkgroep adviseert"	"Is wellicht geen plaats voor, lijkt niet zinvol, is terughoudendheid geboden, de werkgroep adviseert geen"

2.6 Methode Health Economics

Het doel van de *Health Economics* was om bij te dragen aan de ontwikkeling van de module door het leveren van bewijs over de kosteneffectiviteit van interventies voor volwassenen met psychose welke worden behandeld in deze module. Dit werd bereikt door het uitvoeren van een systematische literatuur search naar bestaand economisch bewijs. Systematische literatuur searches naar economisch bewijs zijn uitgevoerd voor alle gebieden die aan bod komen in de module.

Zoekstrategie

Er werd een systematische literatuurzoekstrategie uitgevoerd om al het relevante bewijs te identificeren. Zoekstrategieën werden beperkt tot economische onderzoeken en Health Technology Assessment Reports, en uitgevoerd in de volgende databases:

- Health Technology Assessment (HTA) database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- EMBASE
- PsychINFO
- CINAHL
- PubMed
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Daarnaast werd Google en Google Scholar doorzocht op onderzoeken welke mogelijk ontbraken in de elektronische databases. Verder werd literatuur in eerdere richtlijnen gecheckt. Enig relevant bewijs vanuit de klinische literatuursarch werd in deze periode aan de Health Economist beschikbaar gesteld. De HTA en NHS EED databases zijn relatief beperkt in omvang, waardoor werd gekozen voor een brede zoekstrategie op de termen 'psychosis', 'early intervention', 'ultra-high' of 'first-episode'. De overige databases werden gebruikt in de search naar evidentie rondom effectiviteit. Uit deze zoekresultaten werd een subset geselecteerd van studies die de term 'cost' bevatten.

Selectiestrategie

De volgende selectiecriteria zijn toegepast om vanuit de resultaten van economische searches onderzoeken te selecteren voor nadere evaluatie:

- Er zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd van Organisation for Economic Co-operation en ontwikkelde landen, omdat het doel van de review was om economische informatie te identificeren die toepasbaar is op de Nederlandse context.
- Selectiecriteria rond soorten klinische condities, gebruikers van zorg en interventies die worden beoordeeld waren identiek aan die in de klinische literatuur reviews.
- Een voorwaarde voor inclusie van onderzoeken was dat deze voldoende details beschreven over methoden en resultaten en dat de gegevens en de resultaten van het onderzoeken extraheerbaar waren. Dit om het mogelijk te maken om de methodologische kwaliteit van het onderzoeken te beoordelen. Poster presentaties en abstracts werden geëxcludeerd.
- Economische onderzoeken zijn meegenomen wanneer ze gegevens over klinische effectiviteit gebruikten vanuit een RCT, een cohort onderzoek, een systematische review en meta-analyse of klinische onderzoeken.

Beschrijving van de resultaten en conclusies

Het economisch bewijs dat is geselecteerd in deze module is weergegeven in de verschillende hoofdstukken, volgend op de representatie van het relevante klinische bewijs.

2.6 Implementatie

Recent onderzoek laat zien dat er bij trajecten rond kwaliteitsstandaarden voornamelijk aandacht is voor de ontwikkeling van de kwaliteitstandaard. Planmatige opgezette en onderbouwde invoering komt maar heel beperkt van de grond. Hierop dient gericht te worden aangestuurd door financiers, zodat hier al bij de start geld voor beschikbaar is. De Regieraad voor richtlijntrajecten onderschrijft dan ook een programmatische aanpak van de ontwikkeling, invoering én evaluatie van kwaliteitsstandaarden inclusief (financiële en organisatorische) middelen, om het gebruik van de standaarden te stimuleren, monitoren en evalueren⁴. TNO, CBO en het Trimbos-instituut besloten deze opdracht samen uit te voeren, met als doel de complementaire inzichten en expertise te vertalen in een gemeenschappelijke visie op richtlijnen en andere kwaliteitsstandaarden. Dit resulteerde in een praktisch instrument voor een analyse van richtlijntrajecten: Kwaliteit Richtlijnontwikkeling, Invoering en Evaluatie (KRIE).

2.7 Herziening

Uiterlijk in 2021 bepaalt het Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGz in samenspraak met de betrokken partijen of deze module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de module te herzien. De geldigheid van de module komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven een vervroegd herzieningstraject te starten. In beide gevallen is de huidige module geldig tot het daadwerkelijk verschijnen van de definitieve herziene versie.

⁴ http://www.ha-ring.nl/download/literatuur/100420_advies_Regieraad_bij_RvRdef.pdf

Referenties – Hoofdstuk 2

Gevers, J.K.M., & Aalst, A. van (1998). De rechter en het medisch handelen (3e druk). Deventer: Kluwer.

Higgins, J.P.T., Green, S., & Cochrane Collaboration (2008). Cochrane handbook for systematic Reviews of interventions. Chichester, England/Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

3 Organisatie van zorg

3.1 Inleiding

De volgende uitgangsvragen worden in dit hoofdstuk beantwoord:

- In welke mate beïnvloeden specifieke factoren (zoals bejegening en match tussen patiënt en behandelaar en behandelrelatie) de aard en mate van respons op psychologische en psychosociale interventies en hoe kan een optimale match gewaarborgd worden?
- Hoe is het effect van inzet van gespecialiseerde intensieve VIP teams op uitkomsten bij mensen met een vroege psychose ten opzichte van inzet van andere ambulante teams?

Naar schatting 30-50% van de patiënten met een eerste psychose krijgt niet op tijd behandeling. Ongeveer een derde van de patiënten die wel behandeling krijgen breekt deze vroegtijdig af (Kuipers & De Haan 2013). Vooral als patiënten vanwege hun aandoening minder mogelijkheden tot communiceren hebben of minder ziektebesef lukt het vaak niet goed om tot samenwerking te komen tussen hulpverleners en patiënt.

Inmiddels is er ruim wetenschappelijk bewijs uit prospectieve studies dat een lange duur van onbehandelde psychose leidt tot een minder goede prognose (Boonstra, 2012; Sterk et al, 2013; Pentilla et al 2014). Er zijn ook sterke aanwijzingen uit een interventie studie dat een korte duur van onbehandelde psychose samengaat met minder suïcidepogingen voorafgaand aan de behandeling (Melle et al 2004), en vermoedelijk dus ook met minder suïcides in de periode voordat het tot behandeling komt.

Bovenstaande betekent dat er veel aandacht moet uitgaan naar het opbouwen van een goede samenwerking tussen de patiënt en de hulpverleners. Centraal hierbij is dat de hulpvraag van de patiënt sterk kan afwijken van wat de omgeving als hulpvraag heeft of van wat de behandelaar het beste voor de patiënt vindt. Patiënten zien aanvankelijk vaak zelf niet in dat ze een psychiatrisch probleem hebben en willen dan ook geen medische behandeling. Aan de andere kant heeft ook de hulpverlener geen zekerheid dat een bepaalde behandeling effectief zal zijn, en doet er goed aan om zoveel mogelijk samen te werken met patiënt en diens naasten, omdat in die gemeenschappelijkheid meer mogelijkheden kunnen ontstaan voor effectieve behandeling. Omdat een duale behandelrelatie meer risico kent op escalatie, is het over het algemeen beter om de behandelrelatie te verbreden. Aan de kant van de hulpverlening kan dit door te werken met een multidisciplinair team, aan de kant van de patiënt door niet alleen familie, maar ook andere bronnen van steun erbij te betrekken. Het opbouwen van een samenwerkingsrelatie doet dan ook een zeer groot beroep op de vaardigheden van alle benodigde hulpverleners, waarbij deze zich aan de ene kant mild en flexibel opstellen, maar ook goed duidelijk maken waar hun grenzen liggen (Kuipers & De Haan 2013). Het is de kunst voor de behandelaars om tot een gemeenschappelijke definitie van de situatie te komen en vandaaruit tot gedeelde behandeldoelen. Als dit niet lukt is de kans groot dat de patiënt de relatie verbreekt, en dan wordt de duur van onbehandelde psychose alleen maar langer.

Het hier beschreven dilemma is het belangrijkste van een reeks van dilemma's die kunnen voorkomen bij deze behandelingen. Andere belangrijke dilemma's zijn:

- We willen de hulpvraag van de patiënt leidend laten zijn, maar soms zijn we genooddaakt te handelen op de hulpvraag van de omgeving.
- We willen een goede behandelrelatie opbouwen, maar we willen ook niet lang wachten voordat we iemand op meerdere terreinen en dus met meerdere mensen daadwerkelijk gaan helpen.
- We willen samenwerken met de naastbetrokkenen van een patiënt, maar we willen ook de wens van de patiënt respecteren als die dat op dat moment niet of beperkt wil.

- We willen zo snel mogelijk nadere diagnostiek doen, maar in de acute fase is dit vaak lastig uit te voeren en moeilijk te interpreteren.
- Het hebben van een diploma of een betaalde baan is op de langere termijn prognostisch zeer gunstig, maar de setting van opleiding of werk kan op de korte termijn een bron zijn van ongewenste stress en zelfs terugval.
- We willen komen tot een werkelijk gedeelde samenwerking met de patiënt, maar indien nodig willen we ook dwangmaatregelen kunnen toepassen.
- We willen zo nodig dwangbehandeling kunnen geven, maar we willen de patiënt niet (nog meer) traumatiseren.
- We weten dat medicatie de kans op terugval op groepsniveau sterk verkleint, maar we willen individuele patiënten die besluiten te stoppen met de medicatie ook zo goed mogelijk kunnen bijstaan.
- We willen de patiënt helpen een eigen weg te vinden tussen vermijding en risico, maar voor sommigen is het risico bij een terugval te groot voor henzelf of voor de maatschappij.
- We willen de patiënt helpen zo spoedig mogelijk zijn of haar sociale rollen weer op te pakken, maar een psychose is ook een ingrijpende ervaring die eerst tijd en rust kan vragen om van te herstellen.
- We willen patiënten bij voorkeur niet opnemen, maar we willen zo nodig wel een time-out kunnen bieden voor de patiënt of respijt voor de naastbetrokkenen.
- We willen patiënten aan ons binden maar hen niet afhankelijk maken. Het is daarom van belang om hen te helpen (zo snel mogelijk) hun eigen kracht te hervinden en hen weer te ontslaan uit de specialistische behandeling.

In dit hoofdstuk beogen we, naast het beantwoorden van de hoofdvragen ook aanbevelingen te geven die bevorderen dat een behandelteam zo goed mogelijk met deze dilemma's om kan gaan.

3.2 Behandelrelatie

3.2.1 Inleiding

Wanneer patiënten na een of meerdere psychotische episoden wordt gevraagd wat hen heeft geholpen, noemen ze, naast bekende effectieve interventies, vooral zaken die zijn terug te voeren op bejegening en andere relationele aspecten. Lukt het de hulpverlener om in contact te blijven wanneer een patiënt er niet in slaagt zich verstaanbaar te maken? Wanneer grijpt een behandelaar in? Is hij of zij transparant in zijn of haar keuzen en kan de patiënt zich hier (achteraf) in vinden? Het luistert allemaal nauw. Vooral jonge mensen op de grens van volwassenheid hebben daarnaast vaak nog andere meer specifieke behoeften zoals het leren van nieuwe vaardigheden, het ontdekken en (leren) benoemen van eigen gevoelens en behoeften, losmakingsprocessen, en contact met leeftijdsgenoten en rolmodellen.

Behandeling van psychose heeft zijn beperkingen. Soms slaat een behandeling goed aan maar vaak ervaren patiënten dat ze de ene handicap inruilen voor de andere, en is het vinden van een optimale balans een pijnlijk proces. Patiënten kunnen dan verdoving gaan zoeken of proberen hun functioneren te verbeteren met de schaarse middelen die hen ter beschikking staan. In theorie gaat een betere samenwerking gepaard met meer vertrouwen en meer overeenstemming aangaande de behandeldoelen. Zeker in het begin van de behandeling kan de behandelaar of zorgverlener bepalend zijn in de informatie die wordt geboden, de manier waarop afstemming plaatsvindt en wordt uitgelegd hoe het werkt in de zorg, over de indicaties die worden gegeven, de hulpbronnen die worden aangewend en de facilitering van 'peersupport'. Daarmee zijn degenen die zorg en behandeling bieden tevens gids in het behandeltraject.



Huidige praktijk

Veel patiënten met een vroege psychose worden in Nederland behandeld door een multidisciplinair team, waarin een psychiater, psycholoog of verpleegkundig specialist hoofdbehandelaar is, en de patiënt het meeste contact heeft met een dossierhouder, meestal een sociaal psychiatrisch verpleegkundige. De eventuele overige teamleden komen meestal in actie op een gericht behandeldoel, bijvoorbeeld maatschappelijk werk bij financiële problemen. Bij een dergelijke teambenadering heeft een patiënt verschillende relaties met verschillende behandelaren. Dit heeft als potentieel voordeel dat kan worden verkend met wie er de beste klik is maar het kan als nadeel hebben dat contacten oppervlakkig blijven.

Definitie en doel van de interventie

Een ideaal behandelteam reflecteert op relationele aspecten in de behandeling en de effecten daarvan op de resultaten.

3.2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Op 13 mei 2015 is een search verricht naar therapeutische alliantie bij schizofrenie en psychose. Hierbij is gezocht in PsycInfo, PubMed en CINAHL. De zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1. Na het ontdebellen bleven er 278 titels over.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

De selectie naar onderzoek dat specifiek is gericht op patiënten met een vroege psychose leverde zes artikelen op uit de periode 2011-2015, welke een beschrijving geven van 5 onderzoeken. In één geval werd niet gerandomiseerde data gebruikt uit een RCT (Goldsmith et al, 2015). Drie van deze artikelen beschrijven twee cross-sectionele onderzoeken (Johansen et al, 2013a, 2013b; Lecomte et al, 2011; Melau et al, 2015). In twee gevallen was er sprake van onderzoek met herhaalde metingen (Lecomte et al, 2011; Montreuil et al, 2012). Zie tabel 3.1 voor een overzicht van de kenmerken van deze studies.

Resultaten

Goldsmith et al (2015) gebruikte data uit het SoCRATES onderzoek, een Britse RCT naar het effect van cognitieve gedragstherapie voor patiënten met een eerste of tweede episode psychose. In deze RCT werd cognitieve gedragstherapie plus standaard zorg vergeleken met ondersteunende counselling plus standaardzorg, en met alleen standaardzorg. Uit de RCT bleek dat het effect van beide psychotherapieën gelijk was, beter dan alleen standaardzorg. Hoewel uit andere onderzoeken ook naar voren komt dat psychotherapie bij deze groep patiënten effectief is, geven de auteurs aan dat er ook aanwijzingen zijn dat wanneer patiënten zich niet betrokken voelen bij de therapie het effect negatief kan zijn. In deze secundaire analyse hebben zij daarom het effect van de therapeutische relatie op klinische uitkomst onderzocht. Hiervoor berekenden zij de toe- of afname van het aantal symptomen, gemeten met de PANNS, per aantal gevolgde sessies psychotherapie, met de therapeutische relatie als intermediaire variabele. Deze analyse werd uitgevoerd met behulp van 'structural equation modelling' (SEM), waarmee causale verbanden tussen variabelen kunnen worden getoetst. De analyses werden uitgevoerd op alle 308 patiënten die één van beide psychotherapieën hadden ontvangen. De therapeutische relatie werd vastgesteld met de California Therapeutic Alliance Scales (CALPAS). Omdat er veel missende data waren (45% missings op de CALPAS en 12% missings op het aantal gevolgde sessies), werden de analyses zowel op de gevallen waarin de data volledig waren als de gevallen met missende waarden uitgevoerd. In dat laatste geval werd een procedure gevolgd (Full Information Maximum Likelihood: FIML) waarmee missende gegevens kunnen worden geïmputeerd.

Uit de analyse bleek dat in het geval van een maximale score op de CALPAS bij een extra sessie psychotherapie er sprake was van een geschatte lagere score op de PANSS. Voor patiënten zonder missende waarden was dit 2.66 punten minder (CI: -4.15 tot -1.17), voor alle patiënten was dit 2.91 punten minder (CI: -4.91 tot -0.90). In het

geval van een minimale score op de CALPAS was er echter sprake van een geschatte toename van de symptomatologie, 7.74 punten meer voor de patiënten met volledige data (CI: 2.04 tot 12.87) en 7.45 punten meer voor alle patiënten samen (CI: 1.03 tot 14.45). Omdat de betrouwbaarheidsintervallen allemaal hetzelfde teken hebben als de geschatte toe- of afname op de PANSS, concluderen de auteurs hieruit dat dit een sterke aanwijzing is voor een causaal effect van de therapeutische relatie op de uitkomsten van psychotherapie voor patiënten met een vroege psychose. Omdat het effect ook negatief kan zijn, waarschuwen zij voor het aanbieden van psychotherapie aan patiënten die aangeven dat zij een geringe therapeutische relatie ervaren.

Lecomte et al (2011) onderzochten in Canada de impact van de therapeutische relatie op de klinische en psychosociale uitkomsten van patiënten met een vroege psychose die een groepsbehandeling kregen. Ook werd onderzocht in welke mate de patiënt en de therapeut overeen stemden in hun oordeel over de kwaliteit van de relatie, en werd onderzocht wat de beste voorspeller was voor die relatie. De studie werd uitgevoerd bij 36 patiënten die afkomstig waren van twee behandelcondities in een RCT (cognitieve gedragstherapie en vaardigheidstraining), maar die voor deze deelstudie werden samengevoegd. Gedurende drie maanden werd per maand de therapeutische relatie gemeten met de Working Alliance Inventory-12 items (WAI), bij zowel de patiënten als de therapeuten (N=4). Naast de WAI werden metingen gedaan op aanwezigheid, rol in de groep, symptomatologie, zelfvertrouwen, ziekte-inzicht, sociale steun en sociaal functioneren, alle vastgesteld met gevalideerde instrumenten.

Uit het onderzoek bleek dat de ervaren therapeutische relatie de aanwezigheid in de groepsbijeenkomsten voorspelde. Het oordeel van de patiënt verklaarde 25% van de variantie, het oordeel van de therapeut 15%. Ook de wijze waarin de patiënt aan de groep deelnam (aandacht, gedrag, etc) kon worden voorspeld (patiënt 27% en therapeut 72% verklaarde variantie). Wat betreft de andere uitkomstmaten kon alleen het totale symptoomniveau voor 17% worden voorspeld door het oordeel van de patiënt, maar kon geen onderscheid worden gemaakt tussen positieve en negatieve symptomen, en voorspelde het oordeel van de patiënt voor 17% zijn/haar mate van zelfvertrouwen. Er bleek geen relatie te zijn tussen het oordeel van de patiënt en dat van de therapeut. Het oordeel van de patiënt over de therapeutische relatie kon voor 18% worden voorspeld uit de ervaren sociale steun (een band met iemand hebben). De conclusie van het onderzoek was dat vooral de door de patiënt ervaren therapeutische relatie een deel van de uitkomsten voorspelde, maar dat de mate waarin de therapeut deze relatie beoordeelde, vooral samenhang met de rol die de patiënt in de groep speelde. Klinische uitkomsten werden nauwelijks voorspeld.

Montreuil et al (2012) onderzochten in Canada de relatie tussen de therapeutische relatie en de mate waarin patiënten met een eerste episode getrouw hun medicatie innemen ('adherence'). In totaal 81 patiënten (uit een geïnccludeerde groep van 152 patiënten) en zeven van hun casemanagers namen deel aan de studie die zeven maanden duurde. Elke twee maanden werd het medicatiegebruik vastgesteld. Bij gebrek aan een harde maat hiervoor werd het medicatiegebruik geschat uit vier bronnen: 1) zelfrapportage door de patiënt, 2) observaties door de casemanager, 3) observaties door eventuele naasten, en 4) door het tellen van overgebleven medicatie. Op basis van consensus werd de mate van 'adherence' vastgelegd in vijf categorieën (helemaal niet – (vrijwel) helemaal wel).

Bij de patiënten werd elke maand de WAI afgenomen, bij de casemanagers elke drie maanden. Verder werd het ziekte-inzicht gemeten en het eventuele middelengebruik.

Gedurende de studieperiode bleven de totaalscores op de WAI voor zowel de patiënten als de casemanagers vrijwel hetzelfde, maar onderling gingen ze uiteen lopen. Gedurende de eerste drie maanden waren ze nog onderling gecorreleerd, daarna niet meer. De scores van patiënten op de WAI-schalen correleerden 0.27 tot 0.29 met het medicatiegebruik, en de scores van de casemanagers 0.34 tot 0.45. Het medicatiegebruik na zes maanden kon echter alleen worden voorspeld uit de scores van de casemanager op de beginmeting (23% verklaarde variantie). Ziekte-inzicht en middelengebruik hadden geen invloed op de uitkomsten.



Johansen et al (2013a en 2013b) hebben betrekking op hetzelfde cross-sectionele onderzoek. Hierin werd niet gekeken naar de impact van de therapeutische relatie op (klinische) uitkomstmaten maar naar de voorspelling van de therapeutische relatie vanuit klinische, neurocognitieve, en demografische kenmerken van de patiënten met een vroege psychose. In totaal 42 patiënten namen deel, en hun therapeuten (aantal onbekend). De therapeutische relatie werd gemeten met de WAI-12. In Johansen et al (2013b) werd gekozen voor neurocognitieve kenmerken als voorspeller (intelligentie, verbaal geheugen, aandacht kunnen vasthouden, taken kunnen uitvoeren), naast symptomatologie, ambulant of opname, en demografische kenmerken (leeftijd, geslacht, opleidingsniveau). In Johansen et al (2013a) werden in plaats van cognitieve kenmerken als voorspellers meegenomen: persoonlijkheidstrekken en het hebben van interpersoonlijke problemen. Alle voorspellende maten werden vastgesteld met gevalideerde instrumenten.

In Johansen et al (2013b) werden op univariaat niveau alleen relaties gevonden tussen de WAI en leeftijd, opleidingsniveau en symptomen die duiden op opgewonden gedrag (impulsief, vijandig, geen impuls controle, dwars liggen). De neurocognitieve kenmerken zijn niet geassocieerd met de ervaren therapeutische relatie van zowel de patiënten als hun therapeuten. Als voorspellers blijven in het geval van de patiënten alleen de leeftijd en de mate van opgewonden gedrag over (19% verklaarde variantie). In het geval van de therapeuten is alleen ziekte-inzicht een voorspeller (14% verklaarde variantie). In Johansen et al (2013a) bleken naast leeftijd, opgewonden gedrag en ziekte-inzicht de persoonlijkheidskenmerken en het hebben van interpersoonlijke problemen wel een voorspellende waarde te hebben voor de ervaren therapeutische relatie. In het geval van de patiënten wordt 37% van de variantie verklaard door leeftijd, opgewonden gedrag en een onderdanig-vijandige houding. Bij de therapeuten wordt 23% voorspeld door ziekte-inzicht en het hebben van een aangename persoonlijkheid.

Melau et al (2015) voerden in Denemarken een cross-sectionele studie uit onder 400 patiënten met een eerste episode psychose. Deze patiënten behoorden tot de beginmeting van een RCT waarin twee of vijf jaar gespecialiseerde vroeginterventie worden vergeleken. Voor deze deelstudie werden de patiënten uit beide condities samengenomen. In de studie werd onderzocht of er een verband bestaat tussen de therapeutische relatie en positieve symptomen, negatieve symptomen en sociaal functioneren. Als mogelijk mediërende factoren werden getrouwheid aan medicatiegebruik (adherence), gevoel van competentie (self-efficacy), cognitief functioneren, leeftijd en geslacht meegenomen. Therapeuten werden niet over de therapeutische relatie bevraagd. De therapeutische relatie werd vastgelegd met de WAI-12, de andere maten met gevalideerde instrumenten.

Univariate analyses lieten zwakke significante correlaties zien tussen de therapeutische relatie en negatieve symptomen, desorganisatie, en sociaal functioneren ($r=0.14-0.22$). De voorspellende waarde van de therapeutische relatie voor deze uitkomstmaten was ook gering (3-5% verklaarde variantie). Wanneer gecontroleerd werd voor cognitief functioneren en competentie nam de verklaarde variantie voor negatieve symptomen toe van 6% tot 23% en die voor sociaal functioneren van 5% naar 28%. De verklaarde variantie voor desorganisatie bleef onveranderd laag (2%).

Tabel 3.1 Studiekekenmerken – Geïnccludeerde studies behandelrelatie

Artikel Land	Design	Instrument therapeutische relatie	Samenhang met uitkomstmaat	Limitations
Lecomte et al, 2012 Canada	-Maandelijkse metingen (3 Maanden) -Groepstherapie -Patiënten en therapeuten Pat: N=36 Th: N=4	WAI-12	-Aanwezigheid Pat: 25%; Th: 15% verkl. var. -Rol in de groep Pat: 27%; Th: 72% verkl. var. -Totaal symptomen Pat: 17% verkl. var. -Zelfvertrouwen Pat: 17% verkl. var. verklaarde variantie	-Kleine N -Missings op metingen -Twee groepen met verschillende therapieën samengenomen -Geen overeenkomst in ervaren relatie -Beperkt aantal therapeuten: invloed antwoord tendenties?
Montreuil et al, 2012 Canada	-Maandelijkse metingen bij patiënten (7 Maanden) -Driemaandelijkse metingen bij casemanagers Pat: N=81 CM: N=7	WAI-12	-Getrouwheid medicatiegebruik Pat: $r=0.27-0.29$ Th: $r=0.34-0.45$ -Gebruik na 6 maanden op basis beginmeting Th: 23% verkl. var.	-Geen causale verbanden, alleen correlatie -Zwakke maat voor getrouwheid medicatiegebruik -Selectieve uitval? -Beperkt aantal casemanagers: invloed antwoord tendenties?
Johansen et al, 2013a Norway	Cross-sectioneel Pat: N=42 Th: N=?	WAI-12	-WAI score -Pat: Leeftijd, opgewonden gedrag, onderdanig-vijandig Pat: 37% verkl. var. -Th: Ziekte-inzicht, Aangename persoonlijkheid Th: 23% verkl. var.	-Kleine N -N therapeuten onbekend -Selectiebias? -Cross-sectioneel -Geen causaal verband -Geen klinische uitkomst
Johansen et al, 2013b Norway	Cross-sectioneel Pat: N=42 Th: N=?	WAI-12	-WAI score -Pat: Leeftijd, opgewonden gedrag, Pat: 19% verkl. var. -Th: Ziekte-inzicht, Th: 14% verkl. var.	-Kleine N -N therapeuten onbekend -Selectiebias? -Cross-sectioneel -Geen causaal verband -Geen klinische uitkomst
Melau et al, 2015 Denmark	Cross-sectioneel Pat: N=400	WAI-12	-Negatieve symptomen Pat: 6% verkl. var. -Desorganisatie Pat: 3% verkl. var. -Sociaal functioneren Pat: 5% verkl. var. -Gecorrigeerd voor cognitief functioneren en competentie	-Cross-sectioneel -Geen causaal verband -Selectiebias?

			-Negatieve symptomen Pat: 23% verkl. var. -Desorganisatie Pat: 2% verkl. var. -Sociaal functioneren Pat: 28% verkl. var.	
Goldsmith et al, 2015 UK	Niet gerandomiseerde data uit RCT Pat: N=308 Twee groepen samengenomen: Cognitieve gedragstherapie Ondersteunende counselling	CALPAS	-Totaal symptomen PANSS -Pat: 2.66 – 2.91 punten minder (CI: -4.15 tot -1.17) (CI: -4.91 tot - 0.90). bij maximale score CALPAS -Pat: 7.74 - 7.75 punten meer (CI: 2.04 tot 12.87) (CI: 1.03 tot 14.45)	-Geen correctie voor stijl therapeuten -Geen vergelijking tussen beide therapiegroepen

3.2.3 Conclusies / samenvatting wetenschappelijke literatuur

Diverse studies geven aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen de relatie die patiënt en therapeut met elkaar hebben en de uitkomsten van psychotherapie. Een goede therapeutische relatie leidt tot betere uitkomsten, al is de bijdrage bescheiden.

Het aantal onderzoeken naar verbanden tussen de therapeutische relatie op de uitkomsten van een behandeling is nog beperkt. De oudere studies waarin deze relatie werd onderzocht, laten bescheiden verbanden zien die wel consequent zijn in de richting van het verband. Er is sprake van een gunstigere uitkomst als er sprake is van een betere relatie. Dat geldt voor aanwezigheid bij groepstherapie en de rol daarin, het zelfvertrouwen van de patiënt, symptoomniveau, getrouwheid aan medicatiegebruik en sociaal functioneren. In de studie waarin het verband tussen therapeutische relatie en persoonlijkheidskenmerken werden onderzocht, bleek een slechtere therapeutische relatie samen te hangen met opgewonden, impulsief, dwars en vijandig gedrag.

Deze studies kennen echter hun beperkingen. Er zijn geen controlegroepen wat betreft behandelrelatie, er is een kleine N, er zijn geen causale verbanden onderzocht. Verder is er sprake van afwijkende meningen van patiënten en behandelaren als het gaat om de ervaren therapeutische relatie. Opvallend hierbij is de bevinding van Lecomte et al (2012) dat de manier waarop de patiënt zich in de groep manifesteert voor 72% kan worden voorspeld uit de mate waarin de therapeut de relatie beoordeelt. Therapeutische relatie staat hier blijkbaar synoniem met meewerken in de groep. Een bijkomend beperking is het feit dat – in het geval ook de therapeut wordt bevraagd – het telkens om een heel klein aantal gaat. Elke therapeut beoordeelt de relatie met meerdere patiënten, waardoor de kans op bias aanwezig is in de vorm van antwoordtendenties.

De meest recente publicatie (Goldsmith et al, 2015) laat een verband zien tussen de therapeutische relatie en klinische uitkomsten bij patiënten met een vroege psychose. Deze studie levert bewijs dat dit verband bestaat en dat het ontbreken van een therapeutische relatie zelfs schadelijk kan zijn voor het resultaat van psychotherapie. De RCT waaruit de data kwamen bevat een grote groep respondenten. Het betreft echter wel onderzoek naar een specifieke interventie waarvoor een goede band tussen patiënt en therapeut een noodzakelijkheid is.

⊕○○○ ⁵	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat er een zwak verband bestaat tussen een goede behandelrelatie en minder symptomen, minder desorganisatie en beter sociaal functioneren. <i>Melau et al, 2015; Lecomte et al 2011</i>
⊕○○○ ⁶	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de kwaliteit van de behandelrelatie een positief effect heeft op het aantal symptomen. <i>Goldsmith et al, 2015</i>

⁵ Het niveau van de Grading start op 'very low' omdat het observationale studies betreft. De grading kan niet opgewaardeerd worden aangezien er geen sprake is van "een groot effect", "confounders die het 'ware' effect verminderd hebben" of "bewijs van een verband tussen de dosering en de respons".

⁶ Het niveau van de Grading start op 'very low' omdat het observationale studies betreft. De grading kan niet opgewaardeerd worden aangezien er geen sprake is van "een groot effect", "confounders die het 'ware' effect verminderd hebben" of "bewijs van een verband tussen de dosering en de respons".



3.2.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van de kwaliteit van de therapeutische relatie. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

3.2.5 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

- Er is op het gebied van de therapeutische relatie bij deze doelgroep weinig tot geen bewijs, maar het is klinisch wel zeer relevant (Hafkenscheid 2014). Dit blijkt ook uit enkele publicaties over praktische methodes die op de werkvloer veel toegepast worden bij patiënten met psychose in het algemeen (Tielens 2012; Amador 2007). Veel onderzoek is gericht op recidief preventie als uitkomstmaat (zoals bij Staring et al 2008). Daarbij blijft het functioneren – tussen de psychotische episoden door – buiten beschouwing. Er is behoefte aan onderzoek naar de rol van de behandelrelatie en de behandelaar bij de behandeling van psychose met persoonlijk en maatschappelijk functioneren als uitkomstmaat.
- Er zijn ook weinig goed gevalideerde vragenlijsten en de vragenlijsten die er zijn gaan over psychotherapeutische behandeling of over compliance. Dit biedt de mogelijkheid om psychotherapie te stoppen als het risico op schade groter is dan de voordelen van de therapie. De meer algemene behandelrelatie is nog niet goed te meten. Er is behoefte aan een vragenlijst voor relationele aspecten van de behandeling, los van de behandelvorm.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Een goede samenwerkingsrelatie tussen patiënt en hulpverleners kan het verschil maken tussen het falen of slagen van de behandeling. Elders in deze module, in de paragraaf over individuele profielkenmerken in het hoofdstuk Diagnostiek, is te lezen dat een minder goede behandelrelatie is geassocieerd met therapieontrouw en dat therapieontrouw is geassocieerd met meer recidief psychoses en een verhoogd risico op suïcide. Uit recent onderzoek naar de rol van de behandelrelatie bij psychotherapeutische interventies bij vroege psychose blijkt dat een slechte relatie de behandeling kan schaden.

Patiëntenperspectief

- Vanuit patiëntenperspectief is een goede match met de hulpverlener vaak een wezenlijk onderdeel van het herstelperspectief.

Naastbetrokkenenperspectief

- Naastbetrokkenen willen een behandelaar waarbij de patiënt in goede handen is, en vinden het belangrijk dat de behandelaar benaderbaar is, en zorgt voor continuïteit in de behandelrelatie.
- Volle aandacht voor de relatie, extra investeren bij barsten in de therapeutische alliantie, de eigen rol onder ogen durven zien en anderen betrekken als de relatie problematisch blijft zijn onderdeel van goed hulpverlenerschap. Dit vraagt een investering in intervisie en/of supervisie. Een dergelijke persoonlijke investering kan ook persoonlijk onvermogen van de kant van de hulpverlener aan het licht brengen. Dan kan de vraag gaan spelen welke consequenties een team of zorgorganisatie hieruit gaat trekken en/of men hierin kan en wil investeren. Bijvoorbeeld door scholing, supervisie of een veilig werkklimaat.

Middelenbeslag

- Zorgvuldige aandacht voor de therapeutische relatie vraagt tijd, maar dit wordt in het vervolg van de behandeling moeiteloos “terugverdiend”.



Organisatie van zorg

- Het vermogen om een behandelrelatie op te bouwen is één van de belangrijkste kwaliteiten van een hulpverlener. Desondanks lijkt daar in de praktijk weinig aandacht voor, en als het niet lukt wordt er eerder gesproken over “lastige patiënten” dan over “zwakke hulpverleners”. Soms is het voor een instelling moeilijk om een andere hulpverlener te bieden vanwege de toenemende specialisatie van de hulpverleners. Binnen een team is er wel meer ruimte voor de keuze voor de patiënt dan er wordt gebruikt. Ook in intervisie, jaargesprekken en routine outcome monitoring kan er ruimte gemaakt worden voor dit onderwerp.

Maatschappelijk perspectief

- De maatschappij kampt met hoge kosten vanwege de overlast veroorzaakt door patiënten die wel behandeling nodig hebben maar dit niet willen of kunnen krijgen. Een goede opbouw van een therapeutische relatie leidt vermoedelijk tot een eerdere en effectievere behandeling, waardoor deze kosten sterk kunnen worden beperkt.

3.2.6 Aanbevelingen

Het is van belang dat patiënt en behandelaar overeenstemming vinden aangaande na te streven doelen op het gebied van symptoomreductie maar vooral ook op het gebied van functioneren en welbevinden. Hierbij past een oprechte nieuwsgierigheid naar de beleving en de motieven van de patiënt. Daarnaast kan het persoonlijke aspect van de relatie vragen om een persoonlijke match tussen patiënt en hulpverlener. (1C)

De kwaliteit van de therapeutische relatie behoeft regelmatige transparante evaluatie door alle betrokken partijen. (1C)

Als blijkt dat de kwaliteit van de therapeutische relatie met een hulpverlener structureel onvoldoende is dan moet voor alle betrokken partijen de mogelijkheid bestaan om de relatie te verbreken en een nieuwe aan te gaan, bij voorkeur binnen hetzelfde team, maar als dat niet kan daarbuiten. (1C)

Het is te overwegen om de intervisie van een behandelteam nadrukkelijk te richten op het verkrijgen en behouden van goede therapeutische relaties. (2C)

De werkgroep adviseert om bij veranderingen in de organisatie van de zorg laagdrempelig individuele uitzonderingen te maken als daardoor een goede therapeutische relatie voortgezet kan worden. (2C)

Er is meer onderzoek nodig naar de interactie tussen patiënt, naastbetrokkenen, hulpverlener, en het behandelteam bij de behandeling van patiënten met een vroege psychose. (2C)

3.3 Vroege interventie psychose (VIP) teams

3.3.1 Inleiding

Uitgangsvraag:

- Hoe is het effect van inzet van gespecialiseerde intensieve VIP teams op toeleiding naar zorg, ketenafspraken en uitkomsten van zorg bij mensen met een vroege psychose ten opzichte van inzet van andere ambulante teams?

Gespecialiseerde ambulante vroege psychose teams zijn internationaal gezien voor het eerst opgezet in Engeland en Australië, vanaf de jaren 1990 (Falloon 1992). Ze zijn ontstaan vanuit het idee dat een apart team beter in staat is om een specialistische behandeling uit te voeren dan een generiek team. Het specialistische zit hem daarbij vooral in de diagnostiek naar (somatische) oorzaken van de psychose, de snelle en intensieve



parallelle psychiatrische en psychosociale behandeling, en het opbouwen van een behandelrelatie onder moeilijke omstandigheden. De patiënt heeft vooral bij een eerste episode vaak een beperkt besef van ziekte, vermoedelijk door een combinatie van de aandoening zelf, ontkenning en vermijding. De patiënt functioneert meestal in allerlei sociale rollen, waarvan het behoud belangrijk is voor de prognose op langere termijn. De patiënt zelf neigt er vaak naar zich terug te trekken uit deze rollen, wat eventuele sociale exclusie door anderen alleen maar versterkt. Vroege interventie kan dit proces gemakkelijker terugdraaien dan interventie in een latere fase, als er al veel onherstelbare schade kan zijn ontstaan. Verder is er ook diagnostiek en behandeling nodig van eventuele oorzaken van de psychose en van comorbide psychiatrische stoornissen. Dit vraagt om intensieve afstemming tussen de diverse disciplines en eventueel mensen uit de omgeving van de patiënt. Het heeft dan voordelen om in één team samen te werken en dagelijks contact te hebben.

Dit idee wordt gebruikt in Australië, Verenigde Staten en diverse Europese landen, in het bijzonder Engeland en Denemarken, waar ook RCT's zijn uitgevoerd (zie paragraaf x.3.2).

Huidige praktijk

In Nederland is de behandeling van vroege psychose traditioneel veel gedaan door klinische afdelingen van algemene en academische ziekenhuizen, en aansluitend werd de ambulante behandeling gedaan door de poliklinieken van deze instellingen, door vrijgevestigde psychiaters, en een groot deel door de RIAGG en/of APZ. Sinds 2005 zijn er in toenemende mate gespecialiseerde ambulante teams bij de inmiddels veelal gefuseerde GGZ instellingen. Momenteel zijn er bij het Netwerk Vroege Psychose 25 teams bekend, waarmee ruim de helft van het land gedekt wordt. De rest van het land wordt de behandeling binnen de GGZ in het algemeen uitgevoerd door Flexibele ACT teams (FACT-teams), die zich richten op de doelgroep ernstige psychische aandoeningen (EPA).

De gespecialiseerde ambulante teams verschillen onderling sterk wat betreft zorgorganisatie; het kan hier gaan om ACT teams, FACT teams, modelvrije VIP-teams, en ook poliklinische teams. Ook binnen de kaders van CCAF-gecertificeerde (F)ACT teams is er nog veel variatie mogelijk wat betreft werkwijze. De samenstelling van het team kan sterk variëren, bijvoorbeeld wat betreft de aanwezigheid van een psycholoog, een maatschappelijk werker, een verslavingsdeskundige, een trajectbegeleider, en een ervaringsdeskundige. De caseload varieert tussen 1:10 zoals vereist voor ACT, tot boven het maximum van 1:34 dat geldt voor FACT certificering. De meeste huidige VIP teams hanteren een leeftijdsgrens van 18-35 jaar, waarbij patiënten onder de 18 jaar vaak ook worden behandeld indien dat voor hen het beste lijkt, en de financiering geen probleem oplevert.

Definitie en doel van de interventie

Voor deze module gaan we uit van de volgende definitie van een VIP team: een multidisciplinair ambulant team dat zich uitsluitend richt op de behandeling van patiënten in de eerste vijf jaar van een psychotische stoornis. Deze teams werken met een kleine caseload en een assertieve benadering. De behandeling wordt op maat afgesproken met en aangepast aan de wensen en behoeften van de patiënt en diens naastbetrokkenen, en zo vroeg mogelijk aangeboden. De behandeling is in principe ook beschikbaar voor patiënten met tevens een zorgvraag op het gebied van verslaving, LVB, of forensische psychiatrie.

Het doel van de interventie is om een patiënt met een vroege psychose te leren omgaan met zijn of haar kwetsbaarheid en te zorgen dat deze zijn of haar leven verder kan uitbouwen. Daarvoor is wel de eerste vereiste dat de patiënt in behandeling komt, ondermeer door nauwe samenwerking met diens naastbetrokkenen.



3.3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie / review protocol

Om bovengenoemde uitgangsvraag te beantwoorden is er in mei 2015 een search gedaan naar systematische reviews en meta-analyses. De zoekstrategie en selectieprocedure staan beschreven in het review protocol (zie bijlage 3.A).

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

In bijlage 3.B staan de zoektermen en resultaten per databank beschreven. In totaal zijn in PubMed 57 systematische reviews en meta-analyses gevonden, in PsycInfo 4, in CINAHL 1, en 5 Cochrane reviews. Dit zijn er in totaal: 67, na ontdubbelen bleven er 63 over. Van de 63 artikelen kwamen er 7 door de eerste selectie. De overige 56 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: artikelen over andere stoornissen en artikelen die niet de organisatievorm betreffen.

Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. Van de 7 artikelen is er 1 geëxcludeerd (Morse et al. 2011). De belangrijkste reden hiervoor was dat het een verouderde narratieve review betrof. Er werden 5 artikelen geïnccludeerd (Bird et al. 2010, Marshall et al. 2006, Marshall et al. 2009, Nordentoft et al. 2014, Randall et al. 2015). Ter controle en aanvulling zijn de resultaten uit de NICE Guideline Psychosis and schizophrenia in adults (2014) naast de verschillende reviews gelegd. Ook is er gebruik gemaakt van de GRADE'ing uit deze richtlijn.

Resultaten

Onderstaand volgt een beschrijving van de gevonden reviews. Vervolgens worden de uitkomsten van de reviews per artikel samengevat. Wanneer ter aanvulling de resultaten uit de NICE richtlijn (2014) zijn gebruikt dan worden deze aangeduid met een *.

Afkortingen:

COAST (Croydon Outreach and Assertive Support Team);
LEO (Lambeth Early Onset);
OPUS trial;
OTP (Optimal Treatment Project)

Algemeen

De meeste reviews baseren zich op gepubliceerde data van 4 RCT's (COAST (n=59, Kuipers et al. 2004 UK), LEO (n=144, Craig et al. 2004 UK), OPUS (n=547, Petersen et al. 2005, Bertelsen et al. 2008 Denemarken) en OTP (n=50, Grawe et al. 2006 UK)). Bijna 70% van de patiënten komen hierbij dus uit één RCT, de Deens OPUS trial. De gemiddelde leeftijd van de totale groep (n=800) was 26,5 jaar en 35% was vrouw. De LEO-studie includeerde personen die voor de eerste óf tweede keer contact hadden met de hulpverlening, de overige 3 studies includeerden als het eerste contact maximaal 12 weken (OPUS), 2 jaar (OTP) of 5 jaar (COAST) geleden had plaats gevonden.

Bird et al. 2010

Eén van de doelen van deze meta-analyse van RCT's was om de effectiviteit voor patiënten te bepalen van vroege interventie teams bij mensen met een vroege psychose.

Hieruit bleek dat deze interventies (in vergelijking met gebruikelijk zorg) effectief waren in het verminderen van:

- Ernst van de symptomen (positieve symptomen (n=468) SMD=-0.21 (BI: -0.42, 0.01; I² = 9%, P= 0.29) en negatieve symptomen (n=468) SMD=-0.39 (BI: -0.57, -0.20; I² = 0%)
- Terugval (n=172; RR = 0.66 (BI: 0.47, 0.94); Number Needed to Treat for Benefit (NNTB) = 6, (BI: 3, 25); I² = 0%)



- Ziekenhuis opnames (n=733; RR = 0.88 (BI: 0.79, 0.98); I² = 34%) en het aantal opnames (n=136; SMD = -0.46 [BI: -0.8, -0.12])
- Studie uitval (n=800; RR = 0.71 (0.53-0.94); NNTB = 8, (BI: 5, 14); I² = 40%)

Bovendien is er een verbetering op het gebied van:

- Blijvend contact tussen de patiënt en het behandelteam (n=580; RR = 0.61 (0.39, 0.92); NNTB = 13 (BI: 4, ∞); I² = 0%) of met de GGZ in het algemeen (n=144; RR = 0.42 (0.23, 0.78))*
- Kans op het ontvangen van een psychologische interventie (n=630; RR = 0.67 (0.46-0.97); NNTB = 5, 95% CI 4-6; I² = 74%)
- Op de niet kritische uitkomst Werk en Scholing (n=436; RR = 0.72 (0.54, 0.97))*

Er was geen statistisch significant effect op:

- Remissie (n=181; RR = 0.66 (BI: 0.32, 1.39); I² = 0%)*

Tijdens >12 maanden follow-up metingen bleek er geen verschil in effect meer voor:

- Ernst van de symptomen (positieve symptomen (n=301) SMD=0.06 (BI: -0.16, 0.29) en negatieve symptomen (n=301) SMD=-0.07 (BI: -0.29, 0.16))
- Ziekenhuis opnames (n=646; RR = 0.93 (BI: 0.78, 1.11)) en het aantal opnames (n=99; SMD = -0.2 (BI: -0.6, 0.2))
- Op de niet kritische uitkomst Werk en Scholing (n=547; RR = 1.06 (0.92, 1.23))*

Marshall et al. 2006 (met update in 2009)

Eén van de doelen van deze Cochrane review van RCT's was om de effectiviteit van gespecialiseerde vroege interventie teams voor patiënten met FEP te bepalen. Omdat de Cochrane review strikte criteria toepast zijn er 3 studies geëxcludeerd (niet alle patiënten waren FEP) die wel in de Bird et al. 2010 zijn meegenomen. Marshall et al. heeft daarentegen wel extra uitkomsten meegenomen, die Bird et al. niet hadden. Het gaat hier alleen om de resultaten uit de OPUS trial:

Met betrekking tot het gemiddelde aantal dagen dat een patiënt is opgenomen in het ziekenhuis (n=507; WMD= -1.39 (BI: -2.8, 0.1) en zelfstandig wonen (n=507; RR 0.55 CI 0.3 to 1.2) was er na 1 jaar geen significant verschil. Ook was er op de langere termijn (meting na 5 jaar, de interventie groep had na 2 jaar interventie weer 3 jaar standaard behandeling gekregen) geen significant verschil op het risico op ziekenhuis opname (n=547, RR= 1.05 (BI: 0.90, 1.2). Wel was er op de langere termijn meer kans dat patiënten in de interventiegroep zelfstandig woonde (n=547; RR=0.42 (BI:0.21, 0.8); Number Needed tot Treat (NNT) 19 (BI:14, 62).

Naast de kritische uitkomsten, werden er ook voor de module belangrijke uitkomsten gerapporteerd. Met betrekking tot globaal welbevinden (Global Assessment of Functioning (GAF)) was het functioneren na een jaar statistisch significant (n=467; SMD= -0.32 (BI:-0.51, -0.14))* , na twee jaar bleef het voordeel voor de interventiegroep (n= 369; WMD= -4.03 (BI:-7.2, -0.8)). Als er naar de follow up data wordt gekeken dan blijkt het effect niet meer statistisch significant (n=301; SMD = -0.07 (BI: -0.29, 0.16))*

Nordentoft et al. 2014

Het betreft hier een niet systematische uitgevoerde review. De rapportage van effecten per studie en de meta-analyse van effecten zijn niet volledig. Ter aanvulling op Bird et al. (2010) en Marshall et al. (2006) kan de meta-analyse worden meegenomen over het aantal opname dagen. Post-treatment (2 jaar bij OPUS en 1,5 jaar bij LEO) bleek er een significant effect op de interventiegroep (k=2; SMD= -0.332 (BI:-0.499, -0.165); I² = 0%). Ook zij beschrijven dat de gevonden effecten (symptomen en globaal welbevinden) post-treatment (2 jaar meting) tijdens de follow-up meting (5 jaar) waren verdwenen.



Randall et al. 2015

Doel van deze systematische review van gecontroleerde studies was om de effectiviteit van vroege interventies programma's (o.a. assertive casemanagement, ACT) te bepalen voor de FEP doelgroep op het gebruik van intramurale zorg. De programma's bleken een significant effect te hebben op ziekenhuisopnames ($k=13$, events=2387; OR: 0.33 (BI: -0.18-0.63); $I^2 = 91\%$) en het aantal intramurale opname dagen ($k=11$, $n=2292$; SMD: -0.38 (BI: -0.53, -0.24); $I^2 = 67\%$). Publicatie bias (via Funnel plots) werd aangetoond bij ziekenhuisopnames en niet bij opname dagen.

In deze review is een aantal sensitiviteitsanalyses gedaan. In een eerste sensitiviteitsanalyse werden drie studies die sterke heterogeniteit veroorzaakten (oorzaak: zeer grote effecten) verwijderd, de resultaten bleven significant. Verder bleek in enkele studies het aantal opnames per groep erg hoog te liggen, na het verwijderen van deze studies was er m.b.t. ziekenhuisopnames een opvallende vergroting in de OR (=0.74; (BI: 0.59, 0.93), m.b.t. opname dagen was er nauwelijks verschil (SMD = -0.22 [BI: -0.33, -0.11]).

Als er op RCT niveau gekeken wordt dan kan er voor ziekenhuisopnames beter naar de uitkomst van Bird et al. (2010) worden gekeken (meer RCT's geïnccludeerd). Voor het aantal opname dagen zijn dezelfde studies gebruikt als bij Nordentoft et al. (2014), maar statistisch gezien zijn de resultaten bij Randall review eenvoudiger te interpreteren: er werd een statistisch significant effect gevonden voor de interventiegroep ($n=683$; SMD= -0.18 [BI: -0.33, -0.03]). Op de langere termijn (>12 maanden follow up) zijn geen effecten meer ($n=646$; SMD= -0.08 [BI: -0.24, 0.07])*.

3.3.3 Conclusies

Op basis van de searches en analyses van anderen worden GRADE-conclusies getrokken. De GRADE'ing is voornamelijk overgenomen uit de NICE richtlijn (2014), anders is er een conservatieve inschatting gemaakt. De redenen worden bij de GRADE conclusie of per uitkomst met een cijfer aangegeven. Er waren drie belangrijke redenen waarom het niveau van bewijs lager is gewaardeerd:

1. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de drempel van klinische relevantie (de drempelwaarde bij een SMD is 0.2 of -0.2; bij een RR 0.8 of 1.2).
2. Bewijs dat er serieuze heterogeniteit bestaat met betrekking tot de uitkomst
3. Vermoeden van of publicatie bias.

Comparison: vroeg interventie programma vs. standaard zorg

Tijdens of direct na het stoppen van de interventie

⊕⊕⊕○¹	<i>Mentaal welbevinden: terugval, ziekenhuisopname en in zorg houden</i> Het is aannemelijk dat een vroeg interventie programma het risico op terugval met 34% vermindert en ziekenhuisopname met 22%. Ook wordt waarschijnlijk de kans op het in zorg blijven vergroot: risico op uitval (uit de studie) vermindert met 29% en de kans wordt vergroot dat de patiënt in contact blijft met zorgverlening (39% meer kans om in contact te blijven met het behandelteam en 58% meer kans om contact te houden met enige vorm van psychiatrische hulpverlening). <i>Bird et al. 2010</i> Het is aannemelijk dat een vroeg interventie programma tot een kleine vermindering leidt van het aantal keren dat iemand wordt opgenomen en geen klinisch relevant effect heeft op het aantal opname dagen. <i>Bird et al. 2010</i>
-------------------------	---



⊕⊕○○	<i>Mentaal welbevinden: positieve en negatieve symptomen en remissie, en zelfstandig wonen.</i> Er zijn aanwijzingen dat een vroeginterventie programma een klein gunstig effect heeft op positieve¹³ en negatieve symptomen¹³ en geen statistisch significant effect op remissie¹². <i>Bird et al. 2010</i> Er zijn aanwijzingen dat een vroeg interventie programma geen statistisch significant effect heeft op zelfstandig wonen. (conservatieve GRADE schatting¹) <i>Marshall et al. 2006</i>
------	---

Op de lange termijn (>12 maanden na het stoppen met de interventie)

⊕⊕○○	<i>Mentaal welbevinden: positieve en negatieve symptomen, ziekenhuisopname, en zelfstandig wonen</i> Er zijn aanwijzingen dat een vroeg interventie programma op de langere termijn- de kans op zelfstandig wonen vergroot met 58%. <i>Marshall et al. 2006</i> Er zijn aanwijzingen dat een vroeg interventie programma op de langere termijn geen effect meer heeft voor positieve en negatieve symptomen, ziekenhuis opnames en het aantal opname dagen. <i>Bird et al. 2010</i>
------	--

3.3.4 Kosteneffectiviteit

Er zijn enkele studies uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van vroeg interventie programma's:

McCrone e.a. (2010) onderzochten de kosteneffectiviteit van LEO in vergelijking tot standaardzorg over een periode van 18 maanden. Hiervoor werden 144 patiënten geïnccludeerd, waarvan 71 werden toegeleid naar de interventieconditie en 73 naar de controleconditie. Gekeken werd naar kosten in het zorg-, sociale- en justitiële domein, waarbij veranderingen in deze kosten werden afgezet tegen veranderingen in effecten (quality of life en vocational recovery). Totale kosten waren (niet-significant) lager in de interventieconditie (11 685 GBP versus 14 062 GBP per patiënt). Omdat de interventieconditie ook geassocieerd was met een (niet-significante) toename in vocational recovery (33% in de interventie conditie en 21% in de controleconditie) en een significant hogere kwaliteit van leven, concluderen de auteurs dat de interventie met grote kans kosteneffectief is.

Mihalopoulos e.a. (1999) en Mihalopoulos e.a. (2009) onderzochten de kosteneffectiviteit van EPPIC in Australië. Mihalopoulos e.a. (1999) vergeleken 51 patiënten in het EPPIC programma met een historische controlegroep van 51 gematchte patiënten die standaardzorg ontvingen in de periode voordat het EPPIC programma werd aangeboden. Gekeken werd naar uitkomsten over een periode van 12 maanden. Hierbij werden gekeken naar directe zorgkosten, waarbij veranderingen in kosten werden afgezet tegen veranderingen in effecten (kwaliteit van leven, negatieve symptomen). Zorgkosten waren lager in de interventieconditie (16 964 AUD versus 24 074 AUD per patiënt). Omdat de interventieconditie ook geassocieerd was met betere uitkomsten met betrekking tot kwaliteit van leven (18,8 versus 27,8 na 12 maanden op de QLS) en negatieve symptomen (84,7 versus 68,8 na 12 maanden op de SANS), waardoor de auteurs concluderen dat de interventie kosteneffectief is. In een vervolg op deze studie onderzochten Mihalopoulos e.a. (2009) dezelfde vergelijking, maar dan over een periode van 8 jaar. Hierin werden 32 patiënten die het EPPIC programma volgden vergeleken met 33 patiënten die generieke zorg volgden voordat het EPPIC programma werd aangeboden. De uitkomsten over deze langere termijn zijn nog steeds positief. Acht jaar na de start van de behandeling hadden patiënten in de interventieconditie significant minder positieve psychotische symptomen, hadden een significant grotere kans om in remissie te zijn, en hadden een grotere kans op een gunstiger beloop van de aandoening. Daarnaast waren de jaarlijkse kosten lager in de interventieconditie (3445 AUD versus 9503 AUD). De auteurs concluderen dat meer effecten behaald worden



tegen lagere kosten. Overschatting van het effect vanwege een cohort effect door een andere historische factor kan niet worden uitgesloten.

Hastrup e.a. (2013) onderzochten de kosteneffectiviteit van OPUS in vergelijking tot standaardzorg, over een periode van 5 jaar in Denemarken. Hiervoor werden 547 patiënten geïnccludeerd, waarvan er na een periode van vijf jaar in de interventieconditie nog 151 waren en in de controleconditie nog 150. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de patiënten die wel en niet uit de analyses verdwenen. Gekeken werd naar kosten vanuit een publieke sector-perspectief (psychisch en somatisch zorggebruik, medicatie en supported housing), waarbij veranderingen in deze kosten werden afgezet tegen veranderingen in effecten (functioneren op basis van GAF scores). Over een periode van vijf jaar waren de totale kosten (niet-significant) lager in de interventieconditie (€123 683 versus €148 751). Omdat de interventieconditie ook geassocieerd was met een significant betere score op de GAF schaal na twee jaar (55,16 versus 51,13) en een (niet-significante) betere score na vijf jaar (55,35 versus 54,16), concluderen de auteurs dat de interventie met 70% kans effectiever en goedkoper is.

Conclusie

Vanuit het perspectief van kosteneffectiviteit kan gezegd worden dat dit soort programma's internationaal gezien lijken te leiden tot een effectievere inzet van financiële middelen. Om dit te extrapoleren naar de Nederlandse situatie is het vereist de interventie en de controlebehandeling uit bovengenoemde studies hiermee te vergelijken. De interventie VIP-team is in Nederland gebaseerd op de teams uit het onderzoek en in de praktijk vergelijkbaar. De controlebehandeling in de RCT's werd gegeven door generieke community mental health teams (CMHTs) met een case-load van 1 op 20-30. Deze case-load is vergelijkbaar met een Nederlands FACT team. Inhoudelijk was deze behandeling vergeleken met FACT-EPA in zijn algemeenheid waarschijnlijk meer gericht op brede diagnostiek en behandeling van co-morbide stoornissen, maar minder assertief en minder gericht op psychosociale interventies. Per saldo lijken deze bevindingen daarmee goed te vertalen naar de Nederlandse situatie.

3.3.5 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

- Een bijna 60% grotere kans om in enige vorm van behandeling te komen is voor de praktijk een zeer relevant effect: bij uitval volgt er namelijk meestal geen verdere behandeling, hooguit op een later moment wanneer er meestal weer meer psychosociale schade is ontstaan. Dit is op zichzelf als een zeer belangrijk effect van de inzet van VIP teams.
- Juist het feit dat door VIP meer patiënten in behandeling blijven maakt dat er een groot risico was op differentiële drop-out in de RCT's: in de controle groepen vallen meer patiënten uit en daarbij zijn naar verhouding zeer waarschijnlijk meer patiënten die minder goed scoren op uitkomstmaten. Dit zorgt ervoor dat de controlegroep het op deze uitkomstmaten relatief beter doet, en dus ontstaat er een onderschatting van het effect van de interventie. Bijvoorbeeld, in de OPUS studie was de deelname aan de post-treatment meting na 2 jaar behandeling 75% voor de interventiegroep en 60% voor de controlegroep. Een sensitivity analyse liet zien dat onder de aanname dat alle uitgevallen patiënten gelijk bleven in score, het positieve effect op zowel positieve als negatieve symptomen nog groter was (Petersen et al 2005).
- De op zichzelf al zeer relevante 34% minder grote kans op terugval en de 22% kleinere kans op opname zijn dus vermoedelijk een onderschatting van het effect, maar het is niet te zeggen hoeveel groter dit effect in werkelijkheid is.
- Het beperkte effect op opname dagen zou in de Nederlandse situatie mogelijk sterker kunnen uitvallen omdat patiënten hier vaker en langer worden opgenomen dan in Engeland en Denemarken. Dit hangt er uiteraard ook vanaf of de opname cultuur echt kan veranderen. ‘
- De controlebehandeling in de RCT's werd gegeven door community mental health teams (CMHT's), die naast patiënten met psychose ook patiënten met andere hoofddiagnoses behandelen, zoals angst- en



stemmingsstoornissen. Deze patiënten worden in Nederland veelal binnen aparte organisatievormen behandeld. Naast de CMHT's functioneren in Engeland en Denemarken aparte "assertive outreach" teams voor de EPA-doelgroep, volgens ACT of FACT model. De Nederlandse FACT-EPA teams lijken het meest op deze laatste teams. Er is geen direct vergelijkend onderzoek gedaan tussen VIP en FACT-EPA voor de behandeling van eerste psychose.

- Het grotendeels verdwijnen van de effecten na stoppen van de behandeling pleit ervoor om te zoeken naar manieren om het effect van de behandeling beter te behouden, bijvoorbeeld door nog meer in te zetten op weerbaarheid van de patiënt en op de steun door resource groepen. Het is aan te raden om de behandeling in het VIP team langer voort te zetten dan 2 jaar bij patiënten bij wie er nog onvoldoende samenwerking is ontstaan. Een derde maatregel is om de vervolgbehandeling te verbeteren die geboden wordt door de generieke teams die de behandeling zo nodig overnemen van het VIP team. Dit is in Nederland goed mogelijk vanwege het groeiende aantal FACT-EPA teams, die zich juist op ook op deze doelgroep richten.
- Tenslotte, het lijkt vanwege de sterkte van het bewijs onwaarschijnlijk dat er nog verdere trials uitgevoerd zullen worden in de toekomst, en we zullen het dus met dit bewijs moeten doen. Er loopt nog wel een RCT die onderzoekt of een behandelduur langer dan 2 jaar effectiever is dan afsluiten na twee jaar.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Uit de evidence blijkt dat de meeste positieve effecten van VIP verdwijnen na overname van de behandeling na 2 jaar door een regulier team (Bertelsen et al 2008). Dit effect zal vermoedelijk kleiner worden als de behandelduur wordt uitgebreid naar 3 tot 5 jaar, maar voor een deel van de patiënten zal er vervolgens toch een overgang naar een ander team moeten plaatsvinden. Het nadeel hiervan is dat de patiënt weer opnieuw een behandelrelatie moet opbouwen, en dat het nieuwe team een andere benadering kan hebben wat betreft het omgaan met handicaps van de patiënt. Aan de andere kant kan een verandering van behandelteam juist ook beschermen tegen afhankelijkheid en zijn overgangen sowieso meer gebruikelijk geworden in de GGZ, bijvoorbeeld bij verhuizing tijdens behandeling door wijkgebonden teams of bij de overgang naar de chronische BGGZ. Vaak zullen deze patiënten ook een vorm van begeleid of beschermd wonen hebben waardoor de continuïteit gewaarborgd wordt. Deze overgangen moeten in ieder geval zorgvuldig gebeuren en in nauw overleg met patiënt, naastbetrokkenen, en nieuwe behandelaars, om nadelige effecten te voorkomen.
- Een ander mogelijk ongewenst effect is dat de hoofddiagnose een te belangrijke rol gaat spelen, terwijl de voordelen van een meer dimensionele diagnostiek steeds meer duidelijk worden. Bijvoorbeeld, als gedurende de behandeling duidelijk wordt dat er sprake is van een bipolaire stoornis, moet het niet de hoofddiagnose zijn die bepaalt door welk team deze patiënt behandeld wordt, maar de kwaliteit van de behandeling en de voorkeur van de patiënt.

Patiëntenperspectief

- Vanuit het patiëntenperspectief is van belang dat een behandeling die intensief begint ook een vertrouwensbasis kan leggen voor een eventuele verdere minder intensieve behandeling met wisselingen van behandelaar.
- Daarnaast is het vooral in de beginfase van belang om de voortgang van de behandeling goed te monitoren en te checken of het behandeltraject nog het meest passend is. Evaluatie van de diagnostiek is hierbij aangewezen, inclusief dimensionele diagnostiek en de mate van weerbaarheid.

Naastbetrokkenenperspectief

- Naastbetrokkenen vinden het over het algemeen belangrijk om zoveel als mogelijk is betrokken te zijn bij de behandeling. Daarnaast hebben ze een voorkeur voor een geïntegreerde behandeling, gericht op de zorgbehoefte in het volledige sociale, psychologische, en somatische spectrum. De zorgorganisatie moet continuïteit van zorg faciliteren en bevorderen. Van multidisciplinaire teams verwachten ze dat deze naast



een psychiater in ieder geval ook een verpleegkundige, een psycholoog, een maatschappelijk werkende, en een trajectbegeleider bevatten (www.eufami.org).

- In de OPUS trial, verreweg de grootste trial uit bovenstaande meta-analyses, was na één jaar VIP behandeling bij 59% van de patiënten familie betrokken bij de behandeling, vergeleken met maar 18% in de controlegroep (Petersen et al 2005). Na 2 jaar waren deze percentages 42% en 9%, wat mogelijk ook aangeeft hoe lastig het is om deze betrokkenheid vast te houden. Deelname aan een familie psycho-educatie groep was na 2 jaar 34% bij de VIP behandeling en slechts 0.5% bij de standaard behandeling. Het werken in een triade met patiënt, familie, en hulpverlener is vaak een lastig proces, waartoe een VIP team beter in staat lijkt, vermoedelijk vanwege de expertise, de flexibiliteit, en de aanhoudendheid die hiervoor nodig is. Een andere belangrijke bevinding van de OPUS trial is dat patiënten bij wie er een naastbetrokkene aanwezig was bij de eerste afspraken, een grotere kans hadden om in behandeling te blijven. Dit is een extra argument om juist ook in de kennismakingsfase aan patiënten te laten weten dat de behandelaar het sterk aanraadt als er naastbetrokkenen bij de contacten aanwezig is en dat samenwerking op prijs wordt gesteld. Als de patiënt niet wil dat de behandelaar contact heeft met naastbetrokkenen, zorgt de behandelaar in ieder geval wel voor alternatieve begeleiding voor de naastbetrokkenen.

Professioneel perspectief

- Vanuit professioneel perspectief biedt het werken in een VIP team de mogelijkheid om echt voor een patiënt te doen wat nodig is om een verschil te maken. Het biedt hulpverleners ook de kans om zich verder te specialiseren in bepaalde aspecten van de behandeling van een vroege psychose. In de breedte van de geneeskunde blijkt ook toenemend dat een behandelaar een bepaalde behandeling frequent moet uitvoeren om de kwaliteit van de behandeling op peil te houden.
- Uit de andere hoofdstukken van deze module blijkt dat goede zorg niet mogelijk is zonder een aantal specialisten, in het bijzonder gaat dit om een ervaringsdeskundige, een maatschappelijk werkende, een trajectbegeleider, een sociaal psychiatrisch verpleegkundige of verpleegkundig specialist, een psycholoog en een psychiater. Aanvullend is ook verslavingsdeskundigheid noodzakelijk in het team, omdat het percentage patiënten met een co-morbide verslaving hoog is en een verslaving het beste geïntegreerd behandeld kan worden. Een hulpverlener met opleiding in of ervaring met de jeugdpsychiatrie is noodzakelijk vanwege het grote aantal adolescenten in diverse stadia van ontwikkeling.
- Het verdient binnen een team aandacht dat de hulpverleners per patiënt en per behandelfase een goede combinatie zoeken van een flexibele collectieve aanpak aan de ene kant en gerichte geplande individuele behandeling van bijvoorbeeld een co-morbide angststoornis aan de andere kant. Dit kan worden bevorderd door regelmatig de behandeling kritisch te evalueren met de patiënt en diens naastbetrokkenen, en eventueel een onafhankelijke behandelaar.

Middelenbeslag

- Een VIP team met een caseload zoals hieronder beschreven zit qua kosten in tussen een ACT team en een FACT team. De extra investering leidt ertoe dat meer patiënten in behandeling blijven. De uitvallers komen over het algemeen vroeger of later weer in beeld, en hebben dan vaak in de tussentijd meer maatschappelijke kosten veroorzaakt, en hebben ook een slechtere prognose en dus langere behandeling nodig. De verwachting is dat de aanvankelijke investering in een lagere caseload zich dus ook binnen een instelling terugbetaald als op langere termijn minder patiënten vervolgbehandeling nodig zullen hebben. In Nederland was ACT-VIP kosten-effectiever dan case-management in een niet gerandomiseerde vergelijking tussen twee regio's (Verhaegh 2009).

Organisatie van zorg

- De teams in de bovengenoemde RCT's werkten met een ACT caseload van één hulpverlener op 10 patiënten (1:10). Met name in de beginfase van de behandeling is voor veel patiënten een dergelijke intensiteit noodzakelijk om tot een behandelrelatie te kunnen komen. Er zijn aanwijzingen dat dit in het



bijzonder geldt voor een subgroep van werkloze mannen met een verhoogd risico op agressie en suïcide (Brewer et al 2015). Na de eerste fase kan de behandeling vaak minder intensief worden, maar het is dan niet wenselijk om meteen over te dragen aan een ander team. Om die reden lijkt in de praktijk een case-load van tussen de 1:10 en 1:15 voldoende voor een VIP team dat patiënten 3 tot 5 jaar in behandeling houdt.

- Wat betreft de werkwijze van dit soort teams zijn twee aspecten van bewezen belang: de mogelijkheid om laagdrempelig huisbezoeken te doen en het bieden van een geïntegreerde psychosociale behandeling (Burns et al 2001). Beide aspecten gelden mogelijk voor een VIP team nog meer dan voor andere teams, omdat patiënten vaak niet naar een instelling willen komen, en omdat er in het begin van de aandoening meestal nog geen andere hulpverleners zijn betrokken. Om als team vervolgens ook effectief te zijn op relevante deelgebieden zijn binnen het team de specialisten nodig op die betreffende gebieden, zoals hierboven reeds aangegeven (Kroon & Bahler 2015).
- Vrijgevestigde eerstelijns/gz-psychologen, psychotherapeuten en klinische psychologen zullen doorgaans een (eerste) psychose niet behandelen. Het is zeker wel van belang dat zij bij twijfel of bij vermoeden van een psychose dit zo snel mogelijk door een (vrijgevestigde) psychiater laten beoordelen (onder andere door middel van consultatie).
- Er zijn sterke aanwijzingen dat een team effectiever behandelt als het hiervoor een omschreven methode gebruikt, zoals die bijvoorbeeld is uitgewerkt in de modellen voor ACT en FACT (Van Vugt et al 2011). In de OPUS trial scoorden de interventieteams een DACTS modelgetrouwheid van 70%, waarbij de score werd beperkt door de (per definitie) beperkte behandelduur, de 24/7 beschikbaarheid van een crisisdienst in plaats van het eigen team, en een lagere contactfrequentie met patiënt, naasten, en samenwerkingspartners (Petersen et al 2005). In de Nederlandse situatie zal ook deze laatste beperking gelden, aangezien de contactfrequentie vaak omlaag kan wanneer er een behandelrelatie is en de psychosociale situatie stabiel is. Om deze reden kan hier het FACT model een toegevoegde waarde hebben, zodat patiënten met een lagere contactfrequentie in behandeling kunnen blijven. Een nieuwe variant hierop is het RACT model, waarbij met zogenaamde resource groepen wordt gewerkt (Nordén 2012). Een resource groep is een groep mensen, uitgekozen door de patiënt zelf die hem helpt om persoonlijke, zelfgekozen hersteldoelen te bereiken en die direct vanaf de start bij diens behandeling en begeleiding betrokken wordt. Eigenaarschap en regie liggen bij de cliënt. Familieleden en andere naasten in het leven van de cliënt kunnen lid van de groep zijn, maar ook (familie)ervaringsdeskundigen of professionals binnen of buiten de ggz. RACT wordt op dit moment in Nederland onderzocht.
- Het inclusie criterium wat betreft leeftijd voor de OPUS trial was 18-45 jaar, en voor de LEO trial 16-40 jaar. Zoals eerder vermeld, hanteren veel VIP teams in Nederland een leeftijd van 18-35 jaar. De incidentie leeftijd van psychose kent weliswaar een piek rond de 20-25 jaar, maar in Brits onderzoek was 24% van de mannen en 37% van de vrouwen ouder dan 35 jaar bij aanvang van de behandeling (Kirkbride et al 2006). Hoewel deze patiënten in psychosociaal opzicht gemiddeld vermoedelijk minder kwetsbaar zijn dan adolescenten, is er ook geen reden om hen VIP behandeling te onthouden. Het verbreden van de inclusieleeftijd kan het ook makkelijker maken om in dunbevolkte gebieden toch voldoende patiënten voor een VIP team te hebben. Een nadeel kan zijn dat adolescenten op veel gebieden andere zorgbehoeften hebben dan senioren. In stedelijk gebied kan dat een argument zijn om aparte VIP teams te hebben voor adolescenten en volwassenen.
- In niet-stedelijk gebied is de incidentie van psychose lager en zijn de afstanden en dus de reistijden tussen patiënt en hulpverlener langer, waardoor een VIP team minder goed haalbaar zou kunnen zijn. Aan de andere kant, wat betreft incidentie is, uitgaande van een voorzichtige incidentie van 20/100.000/jaar en een behandelduur van gemiddeld 3 jaar, ook in een gebied van maar 100.000 inwoners een team met 60 patiënten goed mogelijk. Wat betreft reistijd is het mogelijk efficiënt te werken door clustering van huisbezoeken en door het gebruik van beeldbellen en andere sociale media. Een andere mogelijkheid is om de doelgroep van een dergelijk team uit te breiden naar bijvoorbeeld adolescenten met een eerste ernstige stemmingsstoornis.



- Tenslotte, aan de ene kant is de incidentie van vroege psychose te laag en de behandelrelatie te specialistisch om tot zijn recht te komen binnen teams die zich richten op de behandeling van veel voorkomende stoornissen zoals angst, depressie, en persoonlijkheidsstoornissen. Aan de andere kant is de prognose van een vroege psychose behandeling gemiddeld te goed en de aanpak te curatief om deze te laten uitvoeren door FACT-EPA teams die gespecialiseerd zijn in behandelingen die essentieel zijn in de latere stadia van de ziekte, met name support en care, herstelondersteuning, en rehabilitatie (Van Veldhuizen en Bähler, 2015).

Maatschappelijk perspectief

- Het zo vroeg mogelijk zo goed mogelijk behandelen van patienten met een psychose zorgt ervoor dat deze patienten vervolgens maatschappelijk op een hoger niveau functioneren, en dat is voor henzelf maar ook voor de maatschappij van groot belang. Ook de zorgkosten op langere termijn zullen door VIP zorg fors dalen, en de verwachting is dat ook deze kosten in toenemende mate voor de verzekeraar zullen zijn, reden waarom het ook voor de verzekeraar belangrijk kan zijn is om in VIP teams te investeren.

3.3.6 Aanbevelingen

Behandeling door een VIP team met een case-load tussen de 1:10 en 1:15 is de aanbevolen behandeling voor een patient met vroege psychose, ongeacht de leeftijd of woonplaats van de patient. (1A)

De behandelduur zal in de meeste gevallen tussen de twee en vijf jaar zijn. (1B)

Een VIP team bestaat in ieder geval uit een ervaringsdeskundige, een trajectbegeleider met IPS opleiding, een sociaal psychiatrisch verpleegkundige, een verpleegkundig specialist, een maatschappelijk werkende, een psycholoog en een psychiater. Verder is er binnen het team deskundigheid vereist op het gebied van zowel verslaving als jeugdpsychiatrie. (1C)

Het is aan te raden voor een VIP team om te voldoen aan de modelgetrouwheids eisen voor ACT of FACT. (2B)

Het behandelteam reageert pro-actief op elke hulpvraag, of die nu komt van een patient, de familie, of anderen. Een VIP team reageert ook snel op verwijzingen vanuit andere teams binnen en buiten de eigen instelling, die op hun beurt een patient ook zo snel mogelijk doorverwijzen. (1C)

Het behandelteam stelt vanaf het begin van de behandeling alles in het werk om de patient te helpen met het behoud van woning, werk, opleiding, relatie, zorg voor kinderen, en eventuele andere sociale rollen. (2B)

Het behandelteam laat in de kennismakingsfase aan patient en naastbetrokkenen weten dat het de aanwezigheid van de laatste bij contacten in principe op prijs stelt, en spant zich in om dit ook te bewerkstelligen. De wens van de patient is uiteindelijk leidend hierbij. (1B)

Het behandelteam evalueert elke drie maanden de diagnostiek en draagt in het geval van verandering naar een hoofddiagnose buiten het psychose spectrum de behandeling in overleg met de patient en huisarts op zorgvuldige wijze over. (2C)

Indien na VIP behandeling een voortgezette behandeling nodig is, verdient het aanbeveling hierin de aanpak die effectief bleek bij een bepaalde patient zoveel mogelijk voort te zetten. (1B)



Referenties – Hoofdstuk 3

- Amador X. (2007) I'm not sick, I do not need help. Vida Press.
- Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, et al. Five-Year Follow-up of a Randomized Multicenter Trial of Intensive early Intervention vs Standard treatment for Patients With a First Episode of Psychotic Illness. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(7):762-771.
- Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J, Kuipers E. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 2010; 197(5):350-356.
- Boonstra, N., Klaassen, R., Systema, S., Marshall, M., Haan, de L., Wunderink, L., Wiersma, D., (2012) Duration of untreated psychosis and negative symptoms — A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research* [Volume 142, Issues 1–3](#), December 2012, Pages 12–19
- Brewer WJ, Lambert TJ, Witt K, Dileo J, Duff C, Crienjak C, McGorry PD, Murphy BP. Intensive case management for high-risk patients with first-episode psychosis: service model and outcomes. *Lancet Psychiatry* 2015;2:29-37.
- Burns T, Knapp M, Catty J, Healey A, Henderson J, Watt H, Wright C. Home treatment for mental health problems: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2001;5(15):1-139.
- Craig T, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004; 329: 1067–71.
- Falloon, I. R. H. (1992). Early intervention for first episodes of schizophrenia: A preliminary exploration. *Psychiatry*, 55, 4-15.
- Goldsmith et al (2015). Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variable analysis.
- Grawe RW, Falloon IR, Widen JH, Skogvoll E. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 328–36.
- Hafkenscheid A. (2014) De therapeutische relatie. De Tijdstroom Utrecht.
- Johansen et al (2013a). Personality traits, interpersonal problems and therapeutic alliance in early schizophrenia spectrum disorders.
- Johansen et al (2013b). Therapeutic alliance in early schizophrenia spectrum disorders: a cross-sectional study.
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250-8.
- Kroon H & Bahler M. Modelgetrouwheid en certificering. In: Van Veldhuizen et al (eds) *Handboek (Flexible) ACT*. De Tijdstroom 2015.
- Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S, Tennakoon L. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 358–63.
- Kuipers T & De Haan L. Samenwerken met patienten. In: Veling e.a. (red). *Handboek Vroege Psychose*. 2013 Uitgeverij SWP Amsterdam.
- Lecomte et al (2011). What does the Alliance predict in group interventions for early psychosis?
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004718. (met een update uit 2010)
- Martino S et al. Dual diagnosis motivational interviewing. *J Subst Abuse Treatment* 2002, vol 23(4): 297-308.



- Melau et al (2015). The association between working alliance and clinical and functional outcome in a cohort of 400 patients with first-episode psychosis: a cross-sectional study.
- Melle, I., Larsen, T.K., Haahr, U., Friis, S., Johannessen, J.O., Opjordsmoen, S. et al. (2004). Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Archives of General Psychiatry* 61 (2) 143-150.
- Montreuil et al (2012). Case manager- and patient-related alliance as a predictor of medication adherence in first-episode psychosis
- Morse M, Procter N. Review: exploring the role of mental health nurse-practitioner in the treatment of early psychosis. *J Clin Nurs* 2011; 20(19-20):2702-2711.
- NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE clinical guideline 178. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG178> [NICE guideline] 2014.
- Nordentoft M, Rasmussen JO, Melau M, Hjorthøj CR, Thorup AA. How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27(3):167-172.
- Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettinen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Aug;205(2):88-94.
- Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005; 331: 602–8.
- Priebe S, Richardson M, Cooney M, Adedeji O, McCabe R. (2011). Does the therapeutic relationship predict outcomes of psychiatric treatment in patients with psychosis? A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2011;80(2):70-7.
- Randall JR, Vokey S, Loewen H, Martens PJ, Brownell M, Katz A et al. A Systematic Review of the Effect of Early Interventions for Psychosis on the Usage of Inpatient Services. *Schizophr Bull* 2015.
- Resource Group Assertive Community Treatment (RACT) as a Tool of Empowerment for Clients with Severe Mental Illness: A Meta-Analysis (2012) Tommy Nordén, Ulf Malm, and Torsten Norlander, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, Bentham Science Publishers and BioMed Central, 2012;8 144-151.
- Staring A, Merckx M, Barkhof E. Motiverende gespreksvoering om therapietrouw te bevorderen bij patienten met schizofrenie. *Dth* 2008;28:97-122.
- Sterk B, Gijsman HJ, Boonstra N, Linszen D. Duur van onbehandelde psychose. In: Veling W, Van der Wal M, Jansen S, Van Weeghel J, Linszen D, redactie. *Handboek Vroege Psychose*. SWP 2013.
- Tielens J (2012) In gesprek met psychose. *De Tijdstroom Utrecht*.
- Van Veldhuizen JR & Bähler M. Uitwerking van het Flexibele ACT-model. In: Van Veldhuizen e.a. redactie. *Handboek (Flexibele) ACT*. 2^e geheel herziene druk 2015. *De Tijdstroom*, Utrecht.
- Van Vugt M et al Assertive Community Treatment in The Netherlands: outcome and model fidelity. *Canadian Journal of Psychiatry* 2011;56:154-160.
- Verhaegh G. Effectiveness of assertive community treatment in early psychosis. Proefschrift Universiteit van Tilburg 2009.
- Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin* 34, 523–537.



4 Ultrahoog risico op het ontwikkelen van een psychotische episode

4.1 Inleiding

De primaire preventie van schizofrenie en psychosen werd tot relatief kort geleden door velen als onmogelijk beschouwd. De epidemiologen waarschuwden dat je een zeldzame aandoening onder de bevolking niet kunt detecteren, zonder enorme aantallen fout-positieve detecties en fout-negatieve detecties. De fout-positieve patiënt zou zich onnodig gestigmatiseerd kunnen beschouwen en ten onrechte behandeld worden ter voorkoming van een ziekte die zich nooit zou voordoen. De fout-negatieve casus zou gewoon psychotisch worden zonder ooit 'ontdekt' te zijn in het voorstadium. De uitdaging is dus om een populatie te vinden met een zodanig verhoogd a-priori risico dat deze nadelen sterk beperkt zouden worden.

Een tweede uitgangspunt dat vroegdetectie in de weg staat, is de opvatting dat het bij psychotische stoornissen om zodanig sterk genetische aandoeningen gaat, dat zij onontkoombaar en onafhankelijk van welke interventie dan ook tot uiting zullen komen. Zelfs al detecteer je de beginnende psychosen, dan nog zullen zij niet voorkomen kunnen worden. Het is echter steeds duidelijker geworden dat genen en omgeving in interactie de ziekteverschijnselen voortbrengen en dat evenals bij erfelijke predispositie tot suikerziekte deze niet noodzakelijkerwijs hoeft op te treden. Preventie lijkt daarmee wel degelijk een optie geworden.

De psychologie introduceerde het cognitieve model van psychose aan het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw. Daarbij wordt de 'burden' van psychosen benaderd als voornamelijk een gevolg van de comorbide stoornissen zoals angst, verslaving, isolement. In het cognitieve model zijn negatieve emoties en disfunctionele gedragingen altijd het resultaat van gedachten en interpretaties van de primair psychotische ervaringen zoals hallucinaties en dissociaties, maar ook depersonalisatie/derealisatie en het veronderstellen van causaliteit tussen triviale gebeurtenissen en het op zichzelf betrekken van gebeurtenissen. Het is de secundaire waanvorming die de laatste 'common pathway' naar psychose vormt. Er zijn zodoende ook veel meer stemmenhoorders die normaal functioneren, dan stemmenhoorders met een psychotische classificatie (McGrath et al., 2015). Verder blijkt het veranderen en normaliseren van de 'appraisals' van externe en interne gebeurtenissen met behulp van cognitieve gedragstherapie te leiden tot een afname van lijdensdruk en van de psychose (Turner et al., 2014).

In de afgelopen twee decennia zijn drie ontwikkelingen samengekomen:

1. In de epidemiologie werd duidelijk dat het combineren van risicofactoren niet een optelsom is, maar tot een exponentiële toename van risico leidt. In de algemene bevolking is de kans schizofrenie te ontwikkelen ongeveer 0,02% per jaar. Ongeveer 2% van de bevolking ontwikkelt jaarlijks minstens één psychotisch symptoom en daarvan zal ongeveer 1 tot 2% life-time een psychose ontwikkelen (Hanssen et al., 2005). Bij de groep die aan alle criteria van ultrahoog risico (UHR) voldoet zal ongeveer 40% binnen vijf jaar een psychose ontwikkelen (Fusar-Poli et al., 2012).
2. Naast de genetische determinanten, die specifiek, complex en poly-genetisch zijn en daardoor weinig voorspellende waarde hebben tot nog toe, bleek dat er ook zeer sterke omgevingsdeterminanten zijn zoals cannabismisbruik (van Os et al., 2002), opgroeien in een grote stad (Marcelis et al 1998) en blootstaan aan kindermishandeling en -misbruik (Varese et al., 2012).
3. Het cognitieve model van psychose kwam steeds steviger in het zadel te zitten: psychologische appraisal processen maken bij een grote groep patiënten het verschil tussen normaliteit en een psychotische stoornis.



Deze drie ontwikkelingen hebben, naast een al langer bekend feit dat vroegdetectie van psychose en vroegbehandeling in het algemeen leidt tot een verbeterde prognose, in het laatste decennium geleid tot vroegdetectie van mensen met UHR in de hulpzoekende bevolking.

Risicoprofiel

De groep met een ultrahoog risico op het ontwikkelen van een psychotische stoornis bestaat uit drie subgroepen (Yung et al., 2005):

1. De grootste groep heeft milde (subklinische) psychotische symptomen die niet voldoen aan de criteria van een psychotische stoornis. Het zijn of echte symptomen zoals het horen van een stem maar laagfrequent: bijvoorbeeld eens per maand en paar woorden. Of het zijn hoogfrequenter psychische ervaringen zoals het luid horen van de eigen gedachten tot twee tot drie keer per week korter dan een uur. Bij screeningsprogramma's is dit de grootste groep patiënten die gedetecteerd wordt.
2. De tweede groep staat bekend onder de naam BLIPS (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms). Het gaat om een psychose die korter dan een week duurt en zonder behandeling volledig in remissie komt.
3. De derde subgroep is een genetisch belaste groep met een psychotische stoornis bij ouders, broers of zusters.

De adolescentie is een risico voor het ontstaan van een psychotische episode. Voor alle drie de groepen is een maximum leeftijd van 35 jaar aangehouden en een recent verval van het sociaal functioneren van minimaal 30% gemeten met de Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS, Goldman et al., 1992). In veel studies wordt 14 jaar als minimum leeftijd aangehouden. De progressie van het sociaal verval sluit vooral de stabiele schizotypische patiënten uit, die weliswaar excentriek zijn, maar met op korte termijn een beperkte kans op het ontwikkelen van een psychotische stoornis. De maximum leeftijd omdat de a priori kans snel kleiner wordt om na het vijfendertigste levensjaar te debuten met een psychotische stoornis. Vijftig procent van alle psychiatrische aandoeningen openbaart zich voor het vijftiende levensjaar en vijfenzeventig procent is manifest voor het vijfentwintigste levensjaar (Kessler et al., 2007).

Incidentie en prevalentie

De jaarlijkse incidentie van psychotische ervaringen is ongeveer 2 tot 2.5 procent per jaar (Hanssen et al., 2005; Linscott & van Os, 2013). De prevalentie is ongeveer 8 procent onder de bevolking waarbij ongeveer 4 procent tenminste enige lijdensdruk ervaart (Linscott & van Os, 2013).

De prevalentie van UHR onder de GGZ-hulpzoekende groep is 4 procent, terwijl 1,4 procent reeds psychotisch blijkt te zijn (Ising et al., 2012). Bij vervolg onderzoek in de routine zorg gedurende vier jaar is het aantal UHR 7 procent van de hulpzoekende populatie en het aantal psychotische patiënten 2 procent (Ising et al., submitted). De incidentie psychose bij UHR patiënten loopt in eerste instantie op. Het is ongeveer 18% na zes maanden en 36 % na drie jaar (Fusar-Poli et al., 2012). In het Australisch UHR-cohort is het 34% binnen tien jaar. Na het tiende jaar treedt geen enkele transitie meer op (Nelson et al., 2013). Het risico neemt dus af in de tijd.

Bij de transitiecijfers is er steeds de verdeling van 75% non-affectieve psychose en ongeveer 25% affectieve psychose met een manische of depressieve episode met psychotische kenmerken. Er is dus geen echte specifieke uitkomst. UHR is een risicofactor voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis, maar ook voor persisterende angststoornissen en depressies en een duurzaam verminderd sociaal functioneren (Lin et al., 2015; van der Gaag et al., 2013b).

Aetiologie

Het ontstaan van psychotische stoornissen heeft een genetische component en een omgevingscomponent, die in interactie in de adolescentiefase tot een psychose kunnen leiden. Welke genen een rol spelen is onbekend, maar



er is wel een familiale bepaaldheid. Van de omgevingsfactoren zijn traumatisering, cannabisgebruik en opgroeien in een grote stad het meest onderzocht. Onderzoekers veronderstellen een cascade aan risicofactoren die via individuele trajecten uiteindelijk eindigen in een psychotische episode.

Diagnose en differentiaal diagnostiek

De diagnostiek is gebaseerd op een gestructureerd interview. In Australië en Europa is dat meestal de Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS; (Yung et al., 2005); in de Verenigde Staten de Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale Of Prodromal Symptoms (SIPS-SOPS; (Miller et al., 2003)). In Europa zijn verder nog de minder onderzochte Basel Screening for the Assessment of Basic Symptoms (BSIP; Riecher-Rössler et al., 2008) en de Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS; Klosterkötter et al., 2001) beschikbaar. Deze laatste twee zijn niet geschikt voor het detecteren van korte termijn risico van een eerste psychotische episode, omdat zij subtiele cognitieve problemen meten die bij kinderen voorkomen die een risico lopen op latere ontwikkeling van psychotische problemen.

Beloop en prognose

Elk jaar zal 2% van de bevolking voor het eerste een psychose-achtige ervaring (Psychotic-like experiences: PLE) ontwikkelen (stadium 1a). Er is bij deze groep geen sprake van lijdensdruk of een andere niet-psychotische stoornis. De twee-jaar prognose is dat bij 84 procent deze symptomen spontaan in remissie komen; dat bij 8 procent de milde symptomen blijven persisteren en dat 8 procent een psychotische stoornis ontwikkelt (Hanssen et al., 2005). Wanneer PLE's tot stress leiden, gepaard gaan met angst, somberheid en minder goed (sociaal) functioneren, is er in een aantal gevallen sprake van een at risk mental state (ARMS), ook in literatuur wel aangeduid als UHR (Ultra High Risk).

Bij UHR (stadium 1b) is de prognose ongunstiger en zal ongeveer 50 procent in remissie komen en een kwart een transitie naar een psychose doormaken. Deze groep ervaart lijdensdruk bij de milde symptomen en is hulpzoekend voor een andere niet-psychotische stoornis. Deze groep is dus al patiënt, zij het voor niet-psychotische problemen. Bij specifieke cognitief gedragstherapeutische behandeling van UHR kan het risico op een transitie naar een eerste psychotische episode ongeveer gehalveerd worden (zie Tabel 4.1). Ook in een meta-analyse met vijf relatief grote RCTs uit verschillende delen van de wereld hield deze conclusie stand. Hier valt ook het contrast op met het beloop van schizofrenie. 31% van alle eerste episode patiënten bereikt remissie en 14% van alle schizofrenie patiënten (zie Tabel 4.2).

Met UHR of ARMS is een nieuw concept praktisch gemaakt, namelijk stadiering: in tegenstelling tot een binair bepaald beeld (ziek of niet ziek) blijkt er een fase voorafgaand te bestaan aan een psychotische episode, de UHR fase, die behandeld kan worden. Halvering van transitie is een fantastisch resultaat, zeker wanneer de vergelijkingen wordt gemaakt met behandeling van hoge bloeddruk, obesitas en andere verhoogde risico beelden.

Tabel 4.1 Het beloop van de stadia 1a PLE en 1b UHR en het effect van behandeling

Stadium	Remissie	Persistentie	Psychose	Referentie
1a PLE	84%	8%	8%	Hanssen et al 2005
1b UHR hulpzoekend	46%	27%	27%	Simon et al 2013
1b EDIE controle	57%	19%	24%	Van der Gaag et al, 2012
1b EDIE behandeld	71%	17%	12%	Van der Gaag et al, 2012



Tabel 4.2 Het beloop van behandelde schizofrenie

Stadium	Functionele Remissie	Matige uitkomst	Slechte uitkomst	Referentie
2 Eerste episode	36%	37%	28%	Menezes et al, 2006
2 Eerste episode SZ	31%	42%	31%	
Meerdere episoden	14%	76%	10%	Jääskeläinen et al, 2013

De huidige behandelpraktijk

De huidige behandelpraktijk is verdeeld. In veel instellingen vindt aan de voordeur van de GGZ geen screening plaats op psychose risico, behoudens een enkele vraag in de MINI die vaak wordt afgenomen bij intake. In de koploperinstellingen bestaat de dagelijkse praktijk uit detectie van UHR bij hulpzoekende patiënten plus een aanvullende cognitieve gedragstherapie gericht op de bijzondere belevenissen, het normaliseren van deze ervaringen en het voorkomen van waanverklaringen van de ervaringen.

De klinische uitgangsvragen van dit hoofdstuk

1. Welke methoden zijn geschikt voor screening van milde psychotische verschijnselen?
2. Welke methoden zijn geschikt voor het classificeren van milde (subklinische) psychotische verschijnselen?
3. Welke interventies (psychologisch, psychosociaal en farmacologisch) kunnen het ontstaan van een psychose uitstellen of anderszins tot een betere uitkomst leiden bij mensen met een ultrahoog risico op het ontwikkelen van een psychose?

4.2 Screening van personen met een Ultrahoog Risico op een psychose

4.2.1 Inleiding

Mensen met beginnende psychotische symptomen zoeken meestal geen hulp voor die symptomen (Brett, Peters, & McGuire, 2015). Wel wordt er hulp gezocht voor andere stoornissen zoals bijvoorbeeld angst of depressie (Falkenberg et al., 2015). Om die reden is het goed om de mensen die al hulp zoeken voor een andere as-1 of as-2 classificatie te screenen op (subklinisch) psychotische symptomen. Door gericht te vragen naar subklinisch psychotische en andere buitengewone belevenissen komt de groep naar voren. Bij de status UHR plus hulpzoekend voor een andere classificatie plus jonge leeftijd tot 14-35 jaar is het risico op het ontwikkelen van een psychose op afzienbare termijn waarschijnlijk. Het betreft een laat-prodromale groep, waarbij snel behandelen noodzakelijk is. De meeste transities naar een psychose spelen zich af in de eerste twaalf maanden na detectie. Bij screening valt de genetisch belaste groep vaak buiten de boot. Deze kunnen het beste via volwassenzorg dan wel KOPP groepen gescreend en gedetecteerd worden.

Huidige praktijk

Sinds 2015 is ongeveer de helft van de Nederlandse ggz instellingen getraind in vroegdetectie en vroegbehandeling. Aangezien de eerder beschreven CAARMS tijdroepend is, is in praktijk gebleken dat het screenen op subklinisch psychotische symptomen met behulp van een zelf report vragenlijst bij een aangemelde populatie in de geestelijke gezondheidszorg zinvol kan zijn.

Na de EDIE-NL trial in 2014 heeft ZonMw een implementatie subsidie verstrekt om ongeveer 50 assessors te trainen in het gebruik van de Prodromal Questionnaire 16 items (PQ-16) en de Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) en 30 CGT-uhv therapeuten in het protocol dat getoetst is in de EDIE-NL studie (van der Gaag et al., 2012; van der Gaag, Nieman, & van den Berg, 2013b).



Definitie en doel

Het doel van de screening is om een voorselectie te maken van mensen met een ultrahoog risico. Het streven is niemand te missen, terwijl ook het aantal interviews beperkt moet blijven om de kosten beheersbaar te houden.

4.2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Uitgangsvraag 1

- Welke methoden (screeningsinstrumenten) zijn geschikt voor screening van milde (subklinische) psychotische verschijnselen?

Bij het beantwoorden van de uitgangsvraag is rekening gehouden met de PICO uit het review protocol (bijlage 4.A). Het gaat hierbij om het screenen van personen van 14 of ouder (die aangemeld zijn of worden behandeld in de psychiatrie) op een ultrahoog risico voor het ontwikkelen van een psychose. De screeningsinstrumenten moeten zijn vergeleken met een diagnostisch instrument. Eén van de volgende uitkomstmaten moet minimaal zijn gerapporteerd: Sensitiviteit (Se) en Specificiteit (Sp) of Positieve Voorspellende Waarde (PVW). De Se en Sp zijn uitkomstmaten die aangeven of een instrument bij een bepaald afkappunt een goede voorspeller is. De uitkomstmaat PVW is van belang voor een clinicus om de uitslag van de test te verduidelijken richting de patiënt. Alle drie de uitkomsten hebben een uitslag tussen de 0 en 1. Hoe dichterbij 1, des te beter.

Een Se of Sp waarde van rond de 0,5 betekent dat de test vergelijkbaar is met het opgooien van een munt en dus niet bruikbaar is. De Se en de Sp gaan over alle personen die de aandoening respectievelijk wel of niet hebben. De Se geeft aan wat de kans is dat het instrument een positieve uitslag geeft bij mensen die de stoornis hebben (correct geïdentificeerde positieven). De Sp van het instrument is een maat voor de kans dat bij mensen die deze stoornis niet hebben, het resultaat van de test negatief is (correct geïdentificeerde negatieven). Als er een redelijke balans is tussen de Se en de Sp en beide bevredigend hoog zijn, dan is er sprake van een goede test. De PVW gaat over alle personen met een positieve uitslag op het onderzochte (screenings)instrument. Als de stoornis veel voorkomt in de onderzochte populatie dan zal de PVW vaak hoger liggen. Clinici kunnen met behulp van de PVW aan hun patiënt uitleggen wat de kans is dat een positieve uitslag daadwerkelijk betekent dat hij/zij de aandoening (in dit geval een Ultrahoog Risico op het ontwikkelen van een psychose) heeft.

Voor de praktijk is het over het algemeen belangrijk dat patiënten met de stoornis worden gevonden bij de screening. Daarom is het belangrijk dat de Se van een instrument erg hoog is. Er kan dan mogelijk genoeg worden genomen met een lagere Sp omdat er nog een diagnostisch proces na de screening komt die verkeerd gescreende patiënten aanwijst. Een nadeel van een hoge Se en een wat lagere Sp is een groter aantal vals-positieven, en dat deze voor hogere kosten zorgt door onnodige diagnostiek.

Zoekstrategie

Om uitgangsvraag 1 te beantwoorden is gebruik gemaakt van een recent uitgevoerde systematic review (Kline & Schiffman, 2014).

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

De karakteristieken en kwaliteitsbeoordeling van de review van Kline zijn terug te vinden in Bijlage 4.C. In de review is een overzicht gegeven van alle studies (n=35) die tot aan juni 2014 zijn gepubliceerd naar screening op ultrahoog risico voor een eerste psychose. Van de 35 studies uit de review zijn er in verband met de uitgangsvraag 16 studies geëxcludeerd en bleven voor de wetenschappelijke onderbouwing in deze module 19 studies over. Een eerste reden voor exclusie was omdat de patiëntengroep en gezondheidszorg (in China, Japan, Korea, Kenia en Taiwan) niet goed overeenkomt met die van Nederland. Verder bevatten tien studies geen (volledige) informatie over de Se, Sp of PVW van het gebruikte instrument.



Resultaten

De gevonden onderzoeken gaan over 'self-report' screeningsinstrumenten. Alleen de resultaten uit onderzoeken met patiënten die werden aangemeld bij of in behandeling waren in de psychiatrie worden beschreven.

Onderzoeken in andere populaties (gevangenis, middelbare school leerlingen en studenten in het hoger onderwijs) zijn buiten beschouwing gelaten. De karakteristieken van alle studies staan in bijlage 4.D.

De volgende instrumenten voor het screenen van subklinische psychotische verschijnselen zijn in de literatuur gevonden: Prodromal Questionnaire (PQ; 92 items en 16 items), PQ-Brief (PQ-B; 21 items), Prime Screen — Revised (PS-R; 12 items), Youth Psychosis At-Risk Questionnaire Brief Version (YPARQ-B; 28 items), PROD-screen (21 items), Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI; 40 items), BASC Atypicality Scale (9 items within a 176-item survey), Early Detection Primary Care Checklist (PCCL; 20 item and 6 item versions), en de Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE; 42 items).

Een belangrijke algemene uitkomst is dat bij geen enkel instrument in minimaal twee studies is aangetoond dat deze een acceptabele sensitiviteit en specificiteit (>0.70) heeft. Het vertrouwen in de voorspellende waarde van een instrument neemt sterk toe als dit wel het geval is. Onderstaand volgt per instrument een overzicht van gevonden resultaten.

PQ-92

Naar de PQ-92 zijn drie onderzoeken ($n=941$) verricht. Er werden twee afkappunten gebruikt, van 8 en 18. De Se varieerde tussen 0.82 en 0.90 en de Sp tussen 0.49 en 0.90. Bij vier onderzoeken ($n=6741$) werd de PVW berekend. De hoogte varieerde tussen de 0.48 en 0.78.

PQ-B-21

Naar de PQ-B-21 zijn drie onderzoeken ($n=256$) verricht. Er werden 5 afkappunten gebruikt, van 3, 4, 6, 18 en 38. De Se varieerde tussen 0.70 en 0.95 en de Sp tussen 0.28 en 0.83. De hoogte van de PVW varieerde tussen de 0.48 en 0.95.

PQ-16

Naar de PQ-16 twee onderzoeken ($n=4112$) verricht. Er werd één afkappunt gebruikt, van 6. De Se was 0.87 en de Sp was 0.87 bij de Nederlandse hulpzoekende populatie en PVW was 0.44. Bij Chinese studenten was de Se 0.85 en de Sp 0.87 en de PVW was 0.63.

PS-R-12

Naar de PS-R-12 zijn twee onderzoeken ($n=101$) verricht. Er werden twee afkappunten gebruikt, van 2 en 3. De Se varieerde tussen 0.74 en 0.81 en de Sp tussen 0.48 en 0.76. De hoogte van de PVW varieerde tussen de 0.52 en 0.77.

YPARQ-B-28

Naar de YPARQ-B-28 is één onderzoek ($n=49$) verricht. Bij een afkappunt van 11 werd een Se van 0.65, Sp van 0.76 en een PVW van 0.65 gevonden. Bij een afkappunt van 13 was de Se 0.6, Sp 0.90 en PVW 0.81.

PROD-21

Naar de PROD-21 zijn twee onderzoeken ($n=219$) verricht. Er werd één afkappunten gebruikt, van 2. De Se varieerde tussen 0.80 en 1.00 en de Sp tussen 0.50 en 0.76. De hoogte van de PVW varieerde tussen de 0.57 en 0.70.

ESI-40

Naar de ESI-40 is één onderzoek ($n=160$) verricht. Er werden verschillende afkappunten gebruikt, onduidelijk is bij welke. De Se varieerde tussen 0.50 en 0.81 en de Sp tussen 0.52 en 0.94. De hoogte van de PVW is niet berekend.



BASC-9

Naar de BASC-9 (bij één onderzoek samen met een inschatting van de ouder) zijn twee onderzoeken (n=133) verricht. Er werd één afkappunten gebruikt, van 60. De Se varieerde tussen 0.65 en 0.82 en de Sp tussen 0.79 en 0.87. De hoogste van de PVW varieerde tussen de 0.79 en 0.82.

PCCL-20 item en 6 item

Voor de PCCL-20 item en 6 item is één onderzoek (n=136) verricht. Bij de 20 item versie is gebruik gemaakt van het origineel, waarbij een Se van 0.96 en Sp van 0.10 is gevonden. Ook werd een geoptimaliseerde versie gebruikt, die resulteerde in een Se van 0.89 en Sp van 0.60. Bij de 6 item versie werd een Se van 0.88 en Sp 0.47 gevonden. De PVW is niet berekend.

CAPE-42

Voor de CAPE-42 is één onderzoek (n=165) verricht. Bij dit onderzoek is er achteraf berekend wat ideale afkappunten zijn, dit vormt een risico op bias. Bij een afkappunt van 3,2 werd een Se van 0.67, Sp van 0.73 en PVW van 0.72 gevonden. Bij een afkappunt van 2,8 werd een Se van 0.83, Sp van 0.49 en PVW van 0.63 gevonden.

4.2.3 Conclusies

Hieronder volgen de belangrijkste conclusies voor personen die gescreend worden bij aanmelding of tijdens behandeling in de psychiatrie.

	<i>Instrumenten waarbij de Se en Sp het beste in balans is</i> Uit Nederlands onderzoek blijkt dat PQ-92 en PQ-16 beide een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit hebben. <i>Ising 2012</i> Uit onderzoek in de Verenigde Staten en Finland blijkt dat de PQ-92 een veel lagere specificiteit heeft, de sensitiviteit was wel hoog. <i>Loewy 2005 en 2012</i>
	<i>Instrumenten met lagere scores op Sp en Se</i> De PQ-B-21 scoort over het algemeen lager op sensitiviteit en specificiteit dan de andere twee PQ screeningsinstrumenten. Bovendien is de hoogste sensitiviteit geassocieerd met een erg lage specificiteit . <i>Kline 2012 en 2014 Loewy 2011</i> De PS-R-12 scoort over het algemeen lager op sensitiviteit en specificiteit en is bij een veel kleinere populatie onderzocht dan de PQ instrumenten (<i>Kline 2013 en 2014</i>). Dit geldt ook voor de YPARQ-B-28 (<i>Kline 2012</i>) en de PCCL-20/-6 (<i>French 2012</i>). Alhoewel, de PCCL-20 en -6 wel erg hoog scoren op de specificiteit.
	<i>Onduidelijk</i> Over de volgende drie instrumenten kan geen conclusie worden getrokken, omdat de studies onduidelijk rapporteerden of er bestond een hoge kans op bias. De ESI-40 is op verschillende afkappunten berekend, maar het is niet gerapporteerd welke score hoort bij welk afkappunt. <i>Niessen 2010</i>



	De BASC-9 is niet meegenomen omdat het instrument bij scholieren in het hoger onderwijs is afgenomen. <i>Thompson 2013 en 2014</i> Bij de CAPE-42 is achteraf het beste afkappunt berekend en zijn er personen geëxcludeerd uit de analyse. <i>Mossaheb 2012</i>
--	--

	<i>Hulpzoekende populatie</i> De PQ-92 (Lindgren2014, Ising2012, Loewy2012; N=4579) PQ-B (Kline2012, Kline 2014, Zhang 2015; N=2216), PQ-16 (Ising2012; N=3533) en PS-R (Kline 2012, Kline2013, Thompson2012; N=171) zijn onderzocht als screeningsinstrument in een algemene hulpzoekende populatie. De sensitiviteit en specificiteit zijn het beste bij de PQ-92 en de PQ-16. Een ander voordeel is dat beide onderzocht zijn in een groot sample van duizenden hulpzoekende patiënten. Vanwege vergelijkbare prestaties heeft de kortste versie, namelijk de PQ-16 de voorkeur.
--	---

4.2.4 Kosteneffectiviteit

De kosten van screening binnen een aangemelde populatie zijn niet hoog: het gaat om een extra 2 minuten lijsten invullen door de patiënt. De kortste lijst heeft waarschijnlijk de hoogste respons ratio. Om deze reden is de PQ-16 een goed instrument, met slechts twee minuten invultijd voor 16 ja-nee statements.

4.2.5 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn meerdere screeninginstrumenten ontwikkeld. Deze zijn onderling te vergelijken met behulp van hun psychometrische kwaliteiten. Meerdere instrumenten hebben goede psychometrische kwaliteiten.

De werkgroep heeft een voorkeur voor de PQ. Een goede sensitiviteit en specificiteit, alsmede een acceptabele PPV geven daarbij de doorslag. De PQ-92 heeft goede psychometrische eigenschappen, evenals de PQ-16. De voorkeur gaat uit naar een korte lijst om alle hulpzoekende patiënten niet te veel te belasten. Voorts is de PQ-Brief met 21 items tot stand gekomen door keuzen van a priori items die verdeeld zijn over wanen, hallucinaties, desorganisatie, negatieve symptomen. Alhoewel dat vanuit "face validity" een goed zaak lijkt, zijn daarbij niet noodzakelijkerwijs de meest discriminerende items gekozen. De PQ-16 is geheel empirisch ontwikkeld, zonder a priori aannames over subschalen en aantal items. Het zestiende item droeg nog significant toe aan de voorspellende waarde, terwijl het potentieel zeventiende item dat niet meer deed. Verder is de PQ-16 gebaseerd op een grote steekproef hulpzoekende mensen, terwijl de andere instrumenten gebaseerd zijn op convenience steekproeven.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De screening heeft voornamelijk gewenste effecten. De screening met de PQ-16 bestaat uit slechts 16 ja-nee items en kan in twee minuten ingevuld worden door de hulpzoekende. Het interview met de CAARMS verloopt getrapd en duurt kort bij goed functioneren tot een uur bij UHR of psychotische patiënten.

Patiënten perspectief

De ervaring is dat patiënten het prettig vinden voor het eerst een deskundig oor te vinden waar het gaat om vreemde ervaringen.



Middelenbeslag

De kosten van screening en classificatie assessment zijn beperkt: zeker indien deze afgezet worden tegen de kosten van een eerste episode psychose en het overwegend ongunstig beloop daarna. De interventie is kosteneffectief (zie de beoordeling van de interventie).

Organisatie van zorg

De zorg moet transdiagnostisch georganiseerd worden bij alle zorgprogramma's en voor alle vrijgevestigden voor alle mensen die hulp zoeken bij de generalistische basis-GGZ en gespecialiseerde psychiatrie. De basis-GGZ zou idealiter geen of weinig UHR patiënten moeten bevatten, maar het verwijsproces maakt geen gebruik van goed gevalideerde psychometrische instrumenten en vele patiënten met UHR worden niet naar de gespecialiseerde ggz verwezen.

Maatschappelijk perspectief

Het wordt steeds duidelijker dat een betaalbare en duurzame psychiatrische en psychische hulpverlening alleen kan als eerder ingegrepen wordt. Het afwachten tot er op volwassen leeftijd een classificeerbare stoornis heeft ontwikkeld is duur en de hulpverlening minder effectief. De toekomst ligt in vroegdetectie en vroegbehandeling waardoor met een beperkte interventie veel kosten op lange termijn voorkomen kunnen worden.

4.2.6 Aanbevelingen

De PQ-16 is eerste keuze instrument met de beste psychometrische eigenschappen en tevens de kortste lijst om te screenen voor ultrahoog risico op psychose in de hulpzoekende populatie van 14 tot 35 jaar in de geestelijke gezondheidszorg (1A).

Het heeft de voorkeur om de UHR status vast te stellen bij een populatie die hulp zoekt in de geestelijke gezondheidszorg. Het gebruik van detectie in de algemene bevolking wordt afgeraden (1B).

4.3 Diagnostiek van ultrahoog risico en psychotische stoornis

4.3.1 Inleiding

Screening is een voorselectie van mensen die naar waarschijnlijkheid een ultrahoog risico op een psychotische stoornis hebben. In een tweede stap moet een gouden standaard ingezet worden om te bepalen wie al psychotisch is, wie een ultrahoog risico heeft en bij wie onvoldoende criteria aanwezig zijn voor een classificatie.

Huidige praktijk

De huidige praktijk in Nederland is dat de PQ-16 wordt gebruikt voor screening en de CAARMS of soms de SIPS voor het vaststellen van een classificatie. De classificatie psychotisch wordt daarna aan de hand van de DSM ingedeeld naar de huidig gangbare indeling van psychotische stoornissen.

Definitie en doel

Er zijn verschillende instrumenten ontwikkeld om de classificatie ultrahoog risico te kunnen stellen. Dit zijn:

- de Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS)
- de Structured Interview for the Psychosis-Risk Syndrome (SIPS)
- de Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP)
- de Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms (BSAPS)
- Schizophrenia Proneness Instrument – Adult version (SPI-A)



4.3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Uitgangsvraag 2.

- Welke methoden (instrumenten) zijn geschikt voor diagnostiek van milde (subklinische) psychotische verschijnselen ofwel voor het vaststellen van een UHR classificatie?

Zoekstrategie

Om uitgangsvraag 2 te beantwoorden is gebruik gemaakt van een recente goed uitgevoerde meta-analyse (Fusar-Poli et al, 2015b). Deze publicatie werd in september 2015 ingebracht door de werkgroep. Aangezien deze meta-analyse een update betreft van studies gevonden in de literatuursearch van de huidige module (uitgevoerd in oktober 2014) en bovendien de gepoolde resultaten beschrijft van verschillende diagnostische accuratesse studies, is besloten dat deze meta-analyse de eerder voor deze module uitgevoerde review vervangt.

Onderstaand worden de opzet en de resultaten van de meta-analyse van Fusar-poli (2015b) en collega's beschreven.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

De geïnccludeerde studies in de meta-analyse zijn:

1. verschenen in de Engelse of Duitse taal
2. hebben een gevestigd instrument gebruikt om UHR vast te stellen (index test)
3. zowel UHR+ als UHR- zijn vervolgd en gemeten op uitkomst aan de hand van de DSM of ICD criteria

De geëxcludeerde studies zijn:

1. abstracts
2. studie waarin de follow-up niet uit de zelfde pool mensen bestond of waarbij gezonde controles zijn gebruikt als UHR-studies met overlappende data sets

De kwaliteit van de studies werd beoordeeld met de Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) checklist.

Resultaten

Elf studies zijn geïnccludeerd in de meta-analyse van Fusar-Poli et al (2015b). Met in totaal 2519 personen, waarvan 1359 CHR+ en 1160 CHR-. Vier studies gebruikten de CAARMS, drie de SIPS, één de BSIP, één de BSABS en twee beide de SIPS en de SPI-A. De studiekenmerken staan in onderstaande Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Studie geïnccludeerd in de meta-analyse van Fusar-Poli (2015b).

Studie	QUADAS, AP medicatie*	Predictor	Psychose criterium	Leeftijd Gem (SD)	UHR+	UHR-
Klosterkötter 2001	14, nee	BSABS	DSM-IV	29.3 (10.0)	110	50
Yung 2008	12, ja	CAARMS	CAARMS	18.1	119	173
Riecher-Rössler 2008	13.5, nee	BSIP	BPRS	26.8 (8.9)	58	32
Woods 2009	13.5, ja	SIPS	DSM-IV	17.8 (4.4)	259	111
Addington 2012	13.5, ja	SIPS	DSM-IV	19.8 (4.5)	172	100
Liu 2011	2,5, ja	SIPS	DSM-IV	21.4(4.0)	59	48
Simon 2012	6, nee	SIPS/SPIA	DSM-IV	21.0	99	49
Lee 2014	13, nee	CAARMS	DSM-IV	21.6 (3.5)	173	494
Schultze-Lutter 2014	13, ja	SPIA/SIPS	DSM-IV	24.9 (6.0)	194	52
Kotlicka-Antczak 2015	11.5, ja	CAARMS	ICD-10	19.0 (3.6)	94	33



Spada 2015	11, nee	CAARMS	DSM-IV	15.8 (1.7)	22	18
------------	---------	--------	--------	------------	----	----

* Blootstelling aan antipsychotische medicatie; Sd = standaard deviatie; UHR+ voldoet aan UHR criteria; UHR- voldoet niet aan UHR criteria; BSAPS = Bonn Scale for Assessment of basic symptoms; BSIP = Basel Screening Instrument for Psychosis; CAARMS = Comprehensive Assessment of At Risk Mental State; SIPS = Structured Interview for the Psychosis-Risk Syndrome; PIA = Schizophrenia Proneness Instrument Adulte version.

4.3.3 Conclusies

<i>Tussenbeoordelaar betrouwbaarheden</i>
De UHR instrumenten hebben excellente tussenbeoordelaar betrouwbaarheden: CAARMS 0.85; SIPS 0.95; SPI-A 0.91.
<i>Fusar-Poli, 2015b</i>

<i>Sensitiviteit en specificiteit</i>
De meta-analyse over alle studies toonde excellente sensitiviteit (0.96; 95%CI 0.92-0.98) en Area Under the Curve (AUC: 0.90; 95%CI 0.87-0.93). De specificiteit was matig (0.47; 95%CI 0.38-0.57). Bij de CAARMS was de sensitiviteit 0.96 (95%CI 0.82-0.99) en de specificiteit 0.56 (95%CI 0.38-0.73).
Bij de SIPS was de sensitiviteit 0.96 (95%CI 0.88-0.99) en de specificiteit 0.39 (95%CI 0.32-0.46). De BSIP heeft te weinig studies om apart te kunnen meta-analyseren.
<i>Fusar-Poli, 2015b</i>

<i>Area under the curve</i>
De AUCs voor de verschillende tijdstippen waren eveneens excellent: bij 6 maanden 0.97 (7 samples; 95%CI 0.95-0.98), bij 12 maanden 0.94 (6 samples; 95%CI 0.92-0.96), bij 24 maanden 0.94 (8 samples ; 95%CI 0.92-0.96) en bij meer dan 30 maanden 0.91 (7 samples; 95%CI 0.88-0.93).
<i>Fusar-poli, 2015b</i>

4.3.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van het uitvoeren van diagnostiek van Ultra Hoog Risico op psychose. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

4.3.5 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

NB waarden van de AUCs tussen 0.9 en 1.0 zijn buitengewoon excellent; 0.8-0.9 is excellent, 0.7-0.8 is acceptabel. De prognostische accuraatheid is bijzonder goed. Deze is vergelijkbaar en meestal beter dan de prognostische instrumenten die gebruikt worden voor prostaatkanker, darmkanker, hartaanvallen, vaataccidenten, diabetes of borstkanker (Fusar-Poli et al., 2015a).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De beperking van een screenings aanpak is dat de screening zich beperkt tot de hulpzoekende groep. Rietdijk et al. (2011) vonden dat mensen met een eerste psychose in 56% van de gevallen al eerder hulp hadden gezocht in de ggz. Er is ook nog een groep die in de kinder en jeugdpsychiatrie of bij de huisarts hulp heeft gezocht. De schatting is dan ook dat de groep die zonder hulpvraag psychotisch wordt een minderheid betreft. Doordat



gescreend wordt op milde (subklinische) symptomen is er ook de kans dat kinderen van ouders met psychiatrische problemen (KOPP kinderen) gemist worden als zij wel sociaal verval hebben zonder milde symptomen. Vroeger had de kinder en jeugdpsychiatrie goede detectiemogelijkheden, maar deze is met de overdracht naar de gemeenten weggevallen. Tot slot is het dat ongeveer 75% van de transities in het non-affectieve spectrum valt en ongeveer 25% in het affectieve spectrum met een manische of depressieve episode met psychotische kenmerken. Deze laatste twee beide groepen zijn mogelijk ondervertegenwoordigd in de gedetecteerde groep.

De mensen die UHR hebben en die geen transitie naar psychose doormaken, hebben wel veelal multimorbide problemen. Dat betekent dat ze niet de transitie naar psychose maken, maar soms wel een ernstige psychiatrische aandoening hebben/krijgen. Je herkent binnen de hulp zoekende populatie 9% van de complexe/ernstige gevallen. Deze mensen hebben wel problemen (depressief, angstig). De search is terecht gedaan op transitie naar psychose, maar bij UHR vind je 3 tot 8 andere diagnoses. Er is vaak veel meer aan de hand.

Professioneel perspectief:

De overlap tussen de instrumenten is erg groot, ook in afname. SIPS is feitelijk een iets aangepaste CAARMS voor de VS.

Er is expertise nodig in het gestructureerd interviewen en beoordelen van de ervaringen van de hulpzoekenden.

Middelenbeslag:

De classificatie kost natuurlijk geld, maar als deze gevolgd wordt door een interventie met CGTuhr dan is de hele operatie kostenbesparend. Het is goedkoper dan niets doen (Ising et al., 2015).

Maatschappelijk perspectief:

Er is een discussie over de mogelijke stigmatisering van fout-positieve classificaties. Dit lijkt van minder belang omdat ook de mensen die geen transitie naar psychose doormaken, wel hulpzoekend zijn en er bijna altijd sprake is van meerdere stoornisclassificaties.

4.3.6 Aanbevelingen

Het heeft de voorkeur om de status van ultrahoog risico (UHR) ofwel At Risk Mental State (ARMS) vast te stellen met de Comprehensive Assessment of At Risk Mental State CAARMS of de Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS), waarbinnen ook het criterium van sociale achteruitgang gehanteerd wordt (1B).

De CAARMS wordt afgenomen door een psycholoog, psychiater of verpleegkundig specialist die getraind is in het gebruik van de CAARMS / SIPS en die ervaring heeft met de groep. Als verwijzing naar zo een specialist niet mogelijk is, dan vindt overleg en consultatie plaats met een getrainde specialist. De at risk status wordt vastgesteld in consensus tussen getrainde specialisten (2C).

4.4 Interventies bij ultrahoog risico op het ontwikkelen van een psychose

4.4.1 Inleiding

Het doel van een interventie bij UHR patiënten is het voorkomen of uitstellen van een eerste psychotische episode. Het wordt steeds duidelijker dat een DSM classificatie betekent dat een uitgekristalliseerde eindtoestand van een stoornis is bereikt. Dat betekent relatief veel behandelinzet met beperkte resultaten. De ontwikkeling van psychopathologie dient zich vaak al jaren van te voren aan op een moment dat de persoon nog relatief goed functioneert en meer behandelmogelijkheden kent. Om de zorg betaalbaar en duurzaam te maken en te houden



en de kwaliteit van leven te behouden is het noodzakelijk dat de geestelijke gezondheidszorg zich meer gaat richten op de jonge mensen met beginnende en zich ontwikkelende klachten en problemen. De preventie van depressie met behulp van vroeg interventie is reeds een eind gevorderd. Zij kan bogen op een risicoreductie van 22 procent (Cuijpers et al, 2008). Ook de vroeginterventie bij borderline persoonlijkheidsstoornissen is gaande en vol belofte (Chanen & McCutcheon, 2013).

Huidige praktijk

In 2014 heeft een Implementatiesubsidie de training en implementatie van de PQ-16, assessment met behulp van de CAARMS en behandeling met behulp van het CGT-urh Van der Gaag et al, 2013b) protocol plaats gevonden. Op allerlei plaatsen wordt de preventie nu in de routine zorg geïmplementeerd.

4.4.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Uitgangsvraag 3

- Welke interventies (psychologisch, psychosociaal en farmacologisch) kunnen het ontstaan van een psychose uitstellen of anderszins tot een betere uitkomst leiden bij mensen met een Ultrahoog Risico op het ontwikkelen van een psychose?

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van een literatuur review uit de NICE richtlijn 'Psychosis and schizophrenia in children and young people' (2013), deze bleek nagenoeg dezelfde uitgangsvraag te beantwoorden. In de NICE richtlijn is een zeer sensitieve search verricht tot aan mei 2012. De search van NICE is geüpdatet met behulp van een eigen search naar gerandomiseerd gecontroleerde studies en een crosscheck met literatuurlijsten van gepubliceerde systematische reviews over dit onderwerp. Het review protocol (zie bijlage 4.A) is leidend geweest in het proces van zoeken naar literatuur, de selectie en data extractie. De search naar literatuur is op een gefaseerde wijze uitgevoerd. Ten eerste is er in het voorjaar van 2014 voor de gehele module een *brede search* gedaan naar reviews van literatuur over personen met een ultrahoog risico op een eerste psychotische episode. Vervolgens is er op 17 juli 2014 een *specifieke search* verricht (zie bijlage 4.B) naar systematische reviews (SR) met of zonder meta-analyses (MA) over interventies voor Ultrahoog Risico groepen voor een eerste psychose. Ook is er een *update search* gedaan naar gerandomiseerde gecontroleerde studies om de resultaten van de NICE richtlijn te kunnen up daten. De *specifieke search* naar reviews zijn verricht zonder limitering op taal of jaar en de update search voor gerandomiseerde gecontroleerde studies is gedaan vanaf 2012 tot juli 2014.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

Tijdens de *brede search* (voorjaar 2014) zijn er 464 reviews gevonden. Vervolgens werd er tijdens de *specifieke search* (juli 2014) na ontdubbelen nog eens 82 referenties gevonden. Ook werden er nog 2 reviews aangeleverd vanuit de werkgroep. Een eerste selectie leverde acht relevante SR en MA op, (Kelly et al., 2010, Preti & Cella, 2010, 2012, Stafford et al., 2013, van der Gaag et al., 2013, Hutton & Taylor, 2014, Okuzawa et al., 2014 en Turner et al., 2014) waarvan één op full tekst werd geëxcludeerd omdat het om patiënten met een eerste psychose ging (Turner et al., 2014). Voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: onderzoek over schizofrenie; patiëntengroep eerste psychose; en factoren die samenhangen met een verhoogd risico op een psychose.

Tijdens de *update search* werden na een eerste selectie vijf gerandomiseerd gecontroleerde studies gevonden. Deze zijn allen op full tekst geëxcludeerd, om de volgende redenen: geen nieuwe gegevens t.o.v. een al geïnccludeerde studie, (Zarafonitis et al., 2012) post hoc analyse, (Smesny et al., 2014) geen kritische uitkomstmaat gerapporteerd (O'Brien et al., 2014) en uitkomstdata waren alleen beschikbaar voor de volledige groep van deelnemers met een eerste psychose en UHR op een psychose (Urban et al., 2012, Holzer et al., 2014).



In de literatuurreview van de NICE richtlijn zijn 9 RCT's opgenomen (Addington et al., 2011; Bechdolf et al., 2007 en 2012; Morrison et al., 2002, 2004 en 2007; Morrison et al., 2011 en 2012]; Phillips et al., 2009, Yung et al., 2011; McGorry et al 2013; van der Gaag et al., 2012; Rietdijk et al., 2010; McGlashan et al., 2003, 2006; Miller et al., 2003; Woods et al., 2003; McGorry et al., 2002; Phillips et al., 2007; Amminger, et al., 2010; Marshall & Rathbone 2011]. Na een cross-reference met de gevonden SR en MA werden twee aanvullende RCT's gevonden: Nordentoft et al. 2006; Ruhrmann et al., 2007. De update search naar RCT's heeft geen aanvullende referenties opgeleverd. Uiteindelijk konden 11 RCT's worden meegenomen voor data-extractie. In tabel 4.4 staan de studiekenmerken van de studies.

Tabel 4.4 studie kenmerken van gerandomiseerd gecontroleerde studies naar preventie van transitie naar psychose

Studie	Land	Gem. Leeftijd	Interventies	N	Treatment (weken)	Follow-up (weken)
Addington 2011	Canada	20,9	CBT vs Supportive counseling (SC)	51	26	52/78
Amminger 2010	Oostenrijk	16,4	Omega-3 fatty acids vs placebo	81	12	52
Bechdolf 2012	Duitsland	25,8	Integrated psychological therapy vs SC	128	52	104
Mcglashan 2006	VS	17,8	Olanzapine vs placebo	60	52	104
Mcgorry 2002	Australië	20	Risperidone + CBT vs SC	59	26 (52)	156/208
Morrison 2004	Groot Br.	22	CBT + SC vs SC	60	52 (26 CBT)	156
Morrison 2012	Groot Br.	20,7	CBT + SC vs SC	288	26	104
Nordentoft 2006	Denemarken	24,9	Integrated therapies vs TAU	79	(52) 104	-
Phillips 2009	Australië	17,9	Risperidone + CBT vs Placebo + CBT vs SC	115	(26) 52	104
Ruhrmann 2007	Duitsland	25,6	Amisulpride and needs based intervention (NBI) vs NBI	124	12	-
van der Gaag 2012	Nederland	22,7	CBT vs SC	201	26	52/78
McGorry 2013	Australië		CBT + Ris vs CBT + placebo vs SC + placebo vs Monitoring	183	52	52

McGorry 2013 is later toegevoegd.

In een meta-analyse met 8 vergelijkingen is onderzocht of een farmacologische en/of een psychologische behandeling transitie naar een psychose kan uitstellen, totaal aantal symptomen kan verminderen en psychologisch functioneren kan verbeteren. Ook is er geanalyseerd of de resultaten gelijk bleven, verbeterden of verslechterden na een periode dat de behandeling was gestopt (follow-up).

Vergelijkingen

De elf gevonden studies vormden acht vergelijkingen in de meta-analyse. De effecten van twee farmacologische middelen (Olanzapine en Amisulpride) werden in twee vergelijkingen geanalyseerd. Bij drie vergelijkingen werden



de effecten van een psychologische interventies (CGT, Integrated therapies, Integrated psychological therapy) geanalyseerd. Eén vergelijking bevatte een studie over de effecten van Omega-3 vetzuur. De laatste twee vergelijkingen vergeleken een combinatie van Risperidone en CGT met Supportive Counseling of placebo en CGT.

Kritische uitkomsten

De kritische uitkomsten (beschreven in het review protocol, bijlage 4.A) zijn uit de RCT's gehaald, hoewel niet alle studies deze rapporteerden. De uitkomsten 'Transitie naar een psychose' (gemeten met o.a. de CAARMS, PANSS) zijn voor bijna elke vergelijking berekend, behalve voor Amisulpride. Het 'totaal aantal symptomen' (gemeten met o.a. de PANSS, BPRS, SOPS, CAARMS-severity) bleek niet gemeten te zijn bij de studies over integrated therapies, integrated psychological therapy en Amisulpride. Omdat de twee eerder beschreven kritische uitkomsten niet zijn meegenomen bij de vergelijking over Amisulpride is er voor gekozen om metingen over positieve en negatieve symptomen mee te nemen. De laatste kritische uitkomst, 'psychosociaal functioneren', werd alleen niet gemeten bij de studies over integrated therapies en integrated psychological therapy.

Risk of Bias (RoB), Analyse van resultaten, en GRADE

In bijlage 4.E is een tabel opgenomen waarin de Risk of Bias per studie is opgenomen. Verder staat in bijlage 4.F een overzicht van alle kritische uitkomsten per vergelijking en de kwaliteit van de evidentie volgens GRADE.

4.4.3 Conclusies

Olanzapine (8 mg/dag) versus placebo

Na 52 weken behandeling.

⊕○○○	<i>Transitie naar psychose, totaal aantal symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat olanzapine een klinisch relevant effect heeft op transitie naar een psychose, het totaal aantal symptomen en psychosociaal functioneren. MCGLASHAN, 2003
------	---

Amisulpride (118.7 mg/dag) and Needs based intervention (NBI) vs NBI

Na 26 weken behandeling.

⊕⊕○○	<i>Positieve en negatieve symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat amisulpride een klinisch relevant effect heeft op psychosociaal functioneren en op positieve symptomen. Er zijn aanwijzingen dat amisulpride geen klinisch relevant effect heeft op negatieve symptomen. RUHRMANN, 2007
------	--

CGT (en Supportive counseling (SC) of placebo) versus SC (en placebo)

Na 26 weken behandeling.

⊕⊕○○	<i>Transitie naar psychose, totaal aantal symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat door de behandeling met CGT het risico op transitie daalt. ADDINGTON, 2011; MORRISON, 2011; PHILLIPS, 2009; VANDERGAAG, 2012 Er zijn aanwijzingen dat CGT geen klinisch relevant effect heeft op de totale symptomen. ADDINGTON2011; PHILLIPS2009 Er zijn aanwijzingen dat CGT geen klinisch relevant effect heeft op psychosociaal functioneren.
------	--



	ADDINGTON2011; MORRISON2011; PHILLIPS2009
--	---

Bij 52 weken follow-up.

⊕⊕⊕○	<i>Transitie naar psychose</i> Het is aannemelijk dat CGT het risico op transitie naar een psychose op de lange termijn verminderd. ADDINGTON, 2011; MORRISON, 2004; MORRISON, 2011; PHILLIPS, 2009; VANDERGAAG, 2012
------	--

⊕⊕○○	<i>Totale symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat CGT geen klinisch relevant effect heeft op totale symptomen. ADDINGTON, 2011; MORRISON, 2004; PHILLIPS, 2009 Er zijn aanwijzingen dat CGT geen klinisch relevant effect heeft op psychosociaal functioneren. ADDINGTON, 2011; MORRISON, 2011
------	--

Bij 78 weken follow-up.

⊕⊕○○	<i>Transitie naar psychose, totale symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat CGT het risico op transitie naar een psychose op de lange termijn verminderd met 37%. ADDINGTON, 2011; MORRISON, 2004; MORRISON, 2011; VANDERGAAG, 2012 Er zijn aanwijzingen dat CGT geen klinisch relevant effect heeft op de totale symptomen. ADDINGTON, 2011 Er zijn aanwijzingen dat CGT geen klinisch relevant effect heeft op psychosociaal functioneren. ADDINGTON, 2011; MORRISON, 2004
------	---

Integrated therapies versus standaard behandeling (TAU)

Na 52 en 104 weken behandeling.

⊕⊕○○	<i>Transitie naar psychose</i> Er zijn aanwijzingen dat het behandelen met “Integrated therapies” een klinisch relevant effect heeft op een daling van het risico op transitie na 52 weken, bij 104 weken neigt het naar een daling maar is dit niet volledig duidelijk.. NORDENTOFT, 2006
------	---

Integrated psychological therapy versus Supportive counseling (SC)

Na 52 behandeling en 104 weken follow-up.

⊕○○○	<i>Transitie naar psychose</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat het behandelen met “Integrated psychological therapy” een klinisch relevant effect heeft op het dalen van het risico op transitie na 52 weken behandeling en bij 104 weken follow-up. BECHDOLF, 2012
------	--



Omega-3 vetzuur (1200 mg/dag) versus placebo

Recent is een RCT met 305 patiënten gepresenteerd (McGorry et al., SIRS conference, Florence Italy, 2016), waarin omega-3 vetzuren GEEN effect hebben op het voorkomen van transitie en ook niet op de verminderen van milde (subklinische) symptomen.

Risperidone (1,3 of 2 mg/dag) + CGT vs Supportive counseling (SC)

Na 26 weken en 52 weken behandeling.

⊕○○○	<i>Transitie naar psychose, totale symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat behandeling met risperidone + CGT een klinisch relevant effect heeft op een daling in het risico op transitie na 26 weken behandeling en bij 52 weken. <i>PHILLIPS, 2009; MCGORRY, 2002</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat risperidone + CGT geen klinisch relevant effect heeft op totale symptomen na 26 en 52 weken behandeling. <i>PHILLIPS, 2009; MCGORRY, 2002</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat risperidone + CGT geen klinisch relevant effect heeft op psychosociaal functioneren na 26 en 52 weken behandeling. <i>MCGORRY, 2002</i>
------	--

Na 156 tot 208 weken follow-up.

⊕○○○	<i>Transitie naar psychose, totale symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat behandeling met risperidone + CGT een klinisch relevant effect heeft op het risico op transitie bij follow-up. <i>MCGORRY, 2002</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat risperidone + CGT een klinisch relevant effect heeft op totale symptomen bij follow-up. <i>MCGORRY, 2002</i>
------	--

Risperidone (2 mg/dag) + CGT vs placebo + CGT

Na 52 weken behandeling.

⊕○○○	<i>Transitie naar psychose, totale symptomen en psychosociaal functioneren</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat additie van risperidon bij CGT vergeleken met placebo bij CGT een klinische relevant effect heeft op het verminderen van transities. <i>PHILLIPS, 2009</i>
------	---

4.4.4 Kosteneffectiviteit

Ising ea (2014) onderzochten de kosteneffectiviteit en kostenutiliteit van CBT versus standaardzorg gericht op mensen met een Ultrahoog Risico op het ontwikkelen van een psychose in Nederland over een periode van 18 maanden. Hiervoor werden 196 mensen geïnccludeerd, waarvan 96 werden toegeleid naar de interventieconditie en 101 naar de controleconditie. Gekeken werd naar zorgkosten, reiskosten en productiviteitsverlies, waarbij veranderingen in deze kosten werden afgezet tegen veranderingen in de kans op een transitie naar psychose en veranderingen in kwaliteit van leven. De kans op een transitie naar een psychose was significant lager in de interventieconditie (10,5% versus 23,8%). Mensen in de interventieconditie hadden iets hogere kwaliteit van leven (gemeten in QALY; 0,60 versus 0,57), maar dit verschil was niet significant. Totale kosten waren (niet-significant) lager in de interventieconditie (8 007 USD versus 9 952 USD per persoon). Op basis van de lagere kosten en



meer effecten concluderen de auteurs dat de interventie kosteneffectief en zelfs kostenbesparend is. Uit langere follow-up data van dezelfde trial blijkt dat deze conclusie ook geldt over een periode van vier jaar (Ising et al, submitted).

4.4.5 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

De behandeling met CGTuhr is effectief in het reduceren van de transitiekans, maar heeft geen effecten op comorbide problemen die deze groep UHR patiënten eveneens teisteren. Hier moet in de toekomst meer aandacht aan besteed worden. De behandeling met CGTuhr is de eerste keus behandeling. De behandeling met antipsychotica wordt slecht verdragen vanwege de bijwerkingen en eveneens is onduidelijk hoe lang de medicatie voorgeschreven zou moeten worden. De behandeling met tweede generatie antipsychotica kan in overweging genomen worden als CGTuhr niet effectief is gebleken. De studie die effecten vond van vetzuren is klein en omstreden. Twee grote trials zijn onderweg en zullen uitsluitsel geven. Op dit moment is behandeling met vetzuren nog niet aan te bevelen.

Wilson en Jungner (1968) hebben voor de WHO de criteria opgesteld voor het invoeren van screening. Dit zijn:

- The condition should be an important health problem.
- There should be a treatment for the condition.
- Facilities for diagnosis and treatment should be available.
- There should be a latent stage of the disease.
- There should be a test or examination for the condition.
- The test should be acceptable to the population.
- The natural history of the disease should be adequately understood.
- There should be an agreed policy on whom to treat.
- The total cost of finding a case should be economically balanced in relation to medical expenditure as a whole.
- Case-finding should be a continuous process, not just a "once and for all" project.

De stand van zaken met betrekking tot de vroegdetectie en vroegbehandeling is dat aan al deze criteria in voldoende mate is voldaan. Dat wordt tevens bevestigd in een richtlijn van de Europese Psychiatrische Associatie rond vroegdetectie (Schultze-Lutter et al., 2015) en een richtlijn over vroegbehandeling (Schmidt et al., 2015). Van de groep met UHR ontwikkelt ongeveer 40% een psychotische stoornis (a). De behandeling van UHR is effectief (b). Op dit moment worden instellingen getraind in de assessment, diagnostiek en behandeling (c). De UHR groep is een voorstadium van een psychotische stoornis in een grote minderheid van de gevallen (d). Een tweetraps screening en diagnostiek is goed in staat de groep te detecteren met goede sensitiviteit en specificiteit (e). De screening is kort en de diagnostisch onderzoek wordt goed getolereerd (f). De etiologie van psychotische stoornissen vraagt meer inzicht en onderzoek, maar het is duidelijk dat de UHR status voorafgaat aan een eerste psychotisch episode in een grote groep patiënten (g). Er is consensus over wie in welk stadium met welke interventies behandeld moeten worden (h). De hele screening plus interventie is kosten-effectief (i) en 'case finding' is al op veel plaatsen geïmplementeerd bij alle hulpzoekende mensen van 14 tot 35 jaar in de geestelijke gezondheidszorg (j).

Verdere implementatie van vroegdetectie en vroegbehandeling in de routinezorg is nu aangewezen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het probleem van een fout-positief is in deze patiëntengroep overigens relatief, want de mensen zijn al hulpzoekend en krijgen in elk geval behandeling voor de aanmeldklachten. Het gaat om een groep met veel klachten en een risicoprofiel voor het ontwikkelen van een psychose (Fusar-Poli et al., 2015b). De lagere



tolerantie voor antipsychotische medicatie en het feit dat medicatie in combinatie met CGTuhr geen toegevoegde waarde heeft, maakt dat CGTuhr de eerste keus behandeling moet zijn in deze groep risicopatiënten.

Patiënten perspectief

De patiënten zijn overwegend positief. De drop-out ratio's uit de behandelstudies zijn laag. Bovendien blijken dropouts bij baseline al beter te functioneren dan degenen die in de studie blijven. Veel patiënten zijn blij verheugd nu eindelijk hulp te vinden voor de problemen waar zij zich zorgen over maken.

Perspectief naastbetrokkenen

Ouders en partners zijn blij met de resultaten die in de behandeling geboekt worden. Zij worden zelden bij de behandeling betrokken. Alleen bij dreigende uitval uit vriendenkring, school of werk is het van belang naastbetrokkenen te involveren om sociaal maatschappelijke uitval te voorkomen.

Professioneel perspectief

Professionals zijn verheugd met de goede resultaten van CGTuhr. Het voorkomen van psychosen is een gewaardeerd doel bij professionals en patiënten en naastbetrokkenen. Een ander voordeel is er voor de eerste episode afdelingen. Screening vindt ook mensen met een eerste psychose die nog niet verwezen zijn naar een vroege psychose afdeling. Deze subgroep eerste psychose patiënten verbetert veel meer dan de verwezen eerste episode patiënten (Fusar-Poli et al., 2015a). Zij hadden minder ziekenhuisdagen, een kortere verwijstijd, minder ziekenhuisopnamen, minder dwangmaatregelen vergeleken met verwezen eerste episode patiënten in de 24 maanden follow-up.

Middelenbeslag

De kosten van UHR detectie en hulpverlening zijn voor het eerst gemodelleerd in Londen over 12 en 24 maanden met onbehandelde duur en transitieratio's als belangrijkste parameters. De kosten waren in het eerste jaar hoger, maar vanaf twee jaar de kosten lager (Valmaggia et al., 2009). Over de Nederlandse EDIE-NL studie is een kosteneffectiviteit (kosten afgezet tegen het voorkomen van een psychose) en kosten-utiliteiten analyse (kosten afgezet tegen Quality Adjusted Life Years (QALY)) gepubliceerd (Ising et al., 2015). In de controle conditie (23,8%) waren meer psychosen dan in de experimentele conditie (10,5%). De behandeling was goedkoper dan geen behandeling met - \$ 844 per voorkomen psychose. Van de deelnemers boekte 63,7% gezondheidswinst (geen psychose doormaken) tegen lagere kosten. Ook de kosten-utiliteit toonde een klein verschil ten gunste van behandeling met 52,3% in het kwadrant met betere kwaliteit van leven tegen lagere kosten.

Organisatie van zorg

De effectiviteit van vroege interventie maakt dat de vroegdetectie en vroegbehandeling geïmplementeerd moet gaan worden in de routine zorg. De screening kan het best plaats vinden bij de administratieve inschrijving van de patiënt in de geestelijke gezondheidszorg. De lijdensdruk is hoog en de response op het invullen van vragenlijsten is dan bijna 100%. De classificatie en start van behandeling moeten snel plaatsvinden; liefst binnen een maand. Het risico op transitie is het hoogste in het eerste jaar na classificatie als UHR.

Vroege interventies bij mensen met een 'ultra hoog risico' op psychose kunnen ook aangeboden worden door vrijgevestigde psychotherapeuten en klinisch psychologen in de g-ggz. Hierbij is het belangrijk dat de professional voortdurend inschat wat de draagkracht is van deze patiënt en zo nodig afstemt en overlegt met een psychiater.

Maatschappelijk perspectief

Het maatschappelijk perspectief is aantrekkelijk. Op termijn zullen er minder psychotische patiënten komen. Het functioneren van met CGTuhr behandelde patiënten is beter. Zowel de direct medische kosten als op maatschappelijke kosten wordt bespaard. Het gaat om gezondheidswinst tegen lagere kosten.



4.4.6 Aanbevelingen

Vroege interventie bij mensen met een UHR moet zich richten op het voorkomen van psychose en het behoud van sociaal functioneren, ook op school en op het werk (1B).

CGTuhr wordt aanbevolen als eerste keuze interventie van UHR die start met normaliseren van de psychose-achtige ervaringen door middel van gerichte psychoeducatie (1A).

Antipsychotische medicatie wordt afgeraden; (1) bij milde (subklinische) psychotische symptomen die onvoldoende zijn om te spreken van een psychotische stoornis; en (2) met de bedoeling een transitie naar een eerste psychotische episode te voorkómen. (1B)

Het behandelen met vetzuren kan gezien het geringe bewijs niet worden aanbevolen of afgeraden (2B).

Andere as-1 en as-2 stoornissen dienen uitgebreid in kaart gebracht te worden, in het bijzonder angststoornissen en depressie, bipolaire stoornis, posttraumatische stress stoornis en verslaving. Deze stoornissen moeten eveneens behandeld worden (1B).



Referenties – Hoofdstuk 4

- Addington, J., Epstein, I., Liu, L., et al. (2011) A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 125, 54–61.
- Addington, J., & Heinssen, R. (2012). Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 269-89. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143146
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., et al. (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebocontrolled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67, 146–154.
- Bechdolf A, Wagner M, Veith V, Ruhrmann S, Pukrop R, Brockhaus-Dumke A, et al. Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: effects on social adjustment post treatment. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:71-8.
- Bechdolf, A., Wagner, M., Ruhrmann, S., et al. (2012) Preventing progression to first episode psychosis in early initial prodromal states. *British Journal of Psychiatry*, 200, 22–29.
- Brett, C. M., Peters, E. R., & McGuire, P. K. (2015). Which psychotic experiences are associated with a need for clinical care? *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30, 648-654. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.12.005
- Chanen, A. M., & McCutcheon, L. (2013). Prevention and early intervention for borderline personality disorder: Current status and recent evidence. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 54, s24-9. doi:10.1192/bjp.bp.112.119180
- Cuijpers, P., van Straten, A., Smit, F., Mihalopoulos, C., & Beekman, A. (2008). Preventing the onset of depressive disorders: A meta-analytic review of psychological interventions. *The American Journal of Psychiatry*, 165(10), 1272-80. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07091422
- Daneault JG, Stip E. Genealogy of instruments for prodrome evaluation of psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 2013; 4
- Demjaha A, Morgan K, Morgan C, Landau S, Dean K, Reichenberg A et al. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: The way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychological Medicine* 2009; 39(12):1943-1955.
- Falkenberg, I., Valmaggia, L., Byrnes, M., Frascarelli, M., Jones, C., Rocchetti, M., . . . Fusar-Poli, P. (2015). Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Research*, 228(3), 808-15. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.018
- French, P., Owens, J., Parker, S., & Dunn, G. (2012). Identification of young people in the early stages of psychosis: Validation of a checklist for use in primary care. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 911-6. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.040
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., . . . McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220-9. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
- Fusar-Poli, P., Díaz-Caneja, C. M., Patel, R., Valmaggia, L., Byrne, M., Garety, P., . . . McGuire, P. (2015a). Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. doi:10.1111/acps.12480
- Fusar-Poli, P., Rocchetti, M., Sardella, A., Avila, A., Brandizzi, M., Caverzasi, E., . . . McGuire, P. (2015b). Disorder, not just state of risk: Meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 207(3), 198-206. doi:10.1192/bjp.bp.114.157115



- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Valmaggia L. Heterogeneity in the assessment of the at-risk mental state for psychosis. *Psychiatric Services* 2008; 59(7):813.
- Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: A review of measures of social functioning. *The American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1148-56.
- Golembo-Smith S, Bachman P, Senturk D, Cannon TD, Bearden CE. Youth-caregiver agreement on clinical high-risk symptoms of psychosis. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2014; 42(4):649-658.
- Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R., Vollebergh, W., & van Os, J. (2005). The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 44(Pt 2), 181-91.
- Holzer L, Urban S, Passini CM, Jaugey L, Herzog MH, Halfon O et al. A RANDOMISED controlled trial of the effectiveness of computer-assisted cognitive remediation (CACR) in adolescents with psychosis or at high RISK of psychosis. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2014; 42(4):421-434.
- Hutton, P. & Taylor, P. J. (2014). Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44, 449-468.
- Ising, H. K., Veling, W., Loewy, R. L., Rietveld, M. W., Rietdijk, J., Dragt, S., . . . van der Gaag, M. (2012). The validity of the 16-item version of the prodromal questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1288-96. doi:10.1093/schbul/sbs068
- Ising, H. K., Smit, F., Veling, W., Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R. M., . . . van der Gaag, M. (2015). Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: Multi-centre randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 45, 1435-1446. doi:10.1017/S0033291714002530
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., . . . Miettinen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296-1306. doi:10.1093/schbul/sbs130
- Kampman O, Kiviniemi P+, Koivisto E, V+ñ+ñn+ñnen J, Kilku N, Leinonen E et al. Patient Characteristics and Diagnostic Discrepancy in First-Episode Psychosis. *Comprehensive Psychiatry* 2004; 45(3):213-218.
- Kelly C, Hadjicolaou AV, Holt C, Agius M, Zaman R. Meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at-risk mental states. *Psychiatr Danub* 2010; 22 Suppl 1:S56-S62.
- Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., & Ustün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(4), 359-64. doi:10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c
- Kline, E., Wilson, C., Ereshefsky, S., Nugent, K. L., Pitts, S., Reeves, G., & Schiffman, J. (2012). Schizotypy, psychotic-like experiences and distress: An interaction model. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 647-51. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.047
- Kline, E., Thompson, E., Schimunek, C., Reeves, G., Bussell, K., Pitts, S. C., & Schiffman, J. (2013). Parent-adolescent agreement on psychosis risk symptoms. *Schizophrenia Research*, 147(1), 147-52. doi:10.1016/j.schres.2013.03.007
- Kline, E., & Schiffman, J. (2014). Psychosis risk screening: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 158, 11-18. doi:10.1016/j.schres.2014.06.036
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 158-64. Retrieved from PubMed.
- Kotlicka-Antczak M, Pawełczyk T, Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk A., et al. [PORT \(Programme of Recognition and Therapy\): the first Polish recognition and treatment programme for patients with an at-risk mental state](#). *Early Interv Psychiatry*. 2015 Aug;9(4):339-42. doi: 10.1111/eip.12146. Epub 2014 Apr 11. PMID:24725353



- Laclyuse K, Van BL, Demunter H, Heleven I, van WR, Peuskens J et al. [Clinical assessment of the ultra high risk of developing a psychotic disorder; review and critical reflection]. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53(3):153-162.
- Lee, T. Y., Kim, S. N., Correll, C. U., Byun, M. S., Kim, E., Jang, J. H., . . . Kwon, J. S. (2014). Symptomatic and functional remission of subjects at clinical high risk for psychosis: A 2-year naturalistic observational study. *Schizophrenia Research*, 156, 266-271. doi:10.1016/j.schres.2014.04.002
- Lemos S, Vallina O, Fernández P, Ortega JA, García P, Gutiérrez A et al. Predictive validity of the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). *Actas Españolas de Psiquiatría* 2006; 34(4):216-223
- Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., Beavan, A., McGorry, P., & Yung, A. R. (2015). Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 172(3), 249-58. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13030418
- Lindgren, M., Manninen, M., Kalska, H., Mustonen, U., Laajasalo, T., Moilanen, K., . . . Therman, S. (2014). Predicting psychosis in a general adolescent psychiatric sample. *Schizophrenia Research*, 158, 1-6. doi:10.1016/j.schres.2014.06.028
- Linscott, R. J., & van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, 43, 1133-1149. doi:10.1017/S0033291712001626
- Liu, C. C., Lai, M. C., Liu, C. M., Chiu, Y. N., Hsieh, M. H., Hwang, T. J., . . . Hwu, H. G. (2011). Follow-up of subjects with suspected pre-psychotic state in taiwan. *Schizophrenia Research*, 126(1-3), 65-70. doi:10.1016/j.schres.2010.10.028
- Loewy, R. L., Bearden, C. E., Johnson, J. K., Raine, A., & Cannon, T. D. (2005). The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophrenia Research*, 77(2-3), 141-9. doi:10.1016/j.schres.2005.03.007
- Loewy, R. L., Pearson, R., Vinogradov, S., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2011). Psychosis risk screening with the prodromal questionnaire - brief version (PQ-B). *Schizophrenia Research*, 129, 42-46. doi:10.1016/j.schres.2011.03.029
- Loewy, R. L., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M. O., & Cannon, T. D. (2012). Prodromal psychosis screening in adolescent psychiatry clinics. *Early Intervention in Psychiatry*, 6(1), 69-75. doi:10.1111/j.1751-7893.2011.00286.x
- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J. P., & Van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: A study of 1942-1978 birth cohorts in the netherlands. *Psychological Medicine*, 28(4), 871-9.
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD004718.
- McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., et al. (2015). Psychotic experiences in the general population: A cross-national analysis based on 31 261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 697-705.
- Menezes, N. M., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1349-62.
- Michel C, Schimmelmann BG, Kupferschmid S, Siegwart M, Schultze-Lutter F. Reliability of telephone assessments of at-risk criteria of psychosis: A comparison to face-to-face interviews. *Schizophrenia Research* 2014; 153(1-3):251-253
- Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly* 1999; 70(4):273-287.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., . . . Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal



- symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703-15. Retrieved from PubMed.
- Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Woods SW, Hawkins KA, et al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the "prodromal" sample. *Schizophr Res* 2003;61:19-30.
- Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, Ohmuro N, Matsuoka H. Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population: Reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. *Early Intervention in Psychiatry* 2009; 3(2):123-130.
- McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., et al. (2003) The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis: I. Study rationale and design. *Schizophrenia Research*, 61, 7–18.
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-9.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J. et al. (2002) Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 59, 921–928.
- McGorry, P.D., Nelson, B., Phillips, L.J., Yuen, H.P., Francey, S.M., Thampi, A., et al., 2013. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: Twelve-month outcome. *J. Clin. Psychiatry* 74 (4), 349–356.
- Morrison AP, Bentall RP, French P, Walford L, Kilcommons A, Knight A, et al. Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. Study design and interim analysis of transition rate and psychological risk factors. *Br J Psychiatry* 2002;43(suppl):s78-84.
- Morrison, A. P., French, P., Walford, L., et al. (2004) Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 185, 291–297.
- Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, et al. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull* 2007;33:682-7.
- Morrison, A. P., Stewart, S. L., French, P., et al. (2011) Early detection and intervention evaluation for people at high-risk of psychosis-2 (EDIE-2): trial rationale, design and baseline characteristics. *Early Intervention in Psychiatry*, 5, 24–32.
- Morrison AP, French P, Stewart SLK, Birchwood M, Fowler D, Gumley AI, et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis (EDIE-2): a multisite randomised controlled trial of cognitive therapy for at risk mental states. *BMJ* 2012;344:e2233.
- Mossaheb, N., Becker, J., Schaefer, M. R., Klier, C. M., Schloegelhofer, M., Papageorgiou, K., & Amminger, G. P. (2012). The community assessment of psychic experience (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 141(2-3), 210-4. doi:10.1016/j.schres.2012.08.008
- Nelson, B., Yuen, H. P., Wood, S. J., Lin, A., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., . . . McGorry, P. D. (2013). Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(8), 793-802. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1270
- Nelson B, Yung AR. Can clinicians predict psychosis in an ultra high risk group? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010; 44(7):625-630.



- Niessen, M. A., Dingemans, P. M., van de Fliert, R., Becker, H. E., Nieman, D. H., & Linszen, D. (2010). Diagnostic validity of the eppendorf schizophrenia inventory (ESI): A self-report screen for ultrahigh risk and acute psychosis. *Psychological Assessment*, 22(4), 935-44. doi:10.1037/a0020974
- Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, Ohlenschlaeger J, Melau M, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Jeppesen P. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res*. 2006 Mar;83(1):29-40. Epub 2006 Feb 28.
- Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(4):273-282.
- Okuzawa N, Kline E, Fuertes J, Negi S, Reeves G, Himelhoch S et al. Psychotherapy for adolescents and young adults at high risk for psychosis: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* 2014.
- O'Brien MP, Miklowitz DJ, Candan KA, Marshall C, Domingues I, Walsh BC et al. A RANDOMISED trial of family focused therapy with populations at clinical HIGH RISK for PSYCHOSIS: Effects on interactional behavior. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2014; 82(1):90-101.
- Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, Ward J, Donovan K, Kelly D, et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2007;96:25-33.
- Phillips, L. J., Nelson, B., Yuen, H. P., et al. (2009) Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: study design and baseline characteristics. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43, 818–829.
- Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *SCHIZOPhr Res* 2010; 123(1):30-36.
- Pulleyblank R, Chuma J, Gilbody SM, Thompson C. Decision curve analysis for assessing the usefulness of tests for making decisions to treat: an application to tests for prodromal psychosis. *Psychol Assess* 2013; 25(3):730-737
- Raballo A, Nelson B, Thompson A, Yung A. The comprehensive assessment of at-risk mental states: from mapping the onset to mapping the structure. *Schizophr Res* 2011; 127(1-3):107-114.
- Riecher-Rössler, A., Aston, J., Ventura, J., Merlo, M., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., et al. (2008). [The Basel screening instrument for psychosis (BSIP): Development, structure, reliability and validity]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76(4), 207-16.
- Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R, Ising H, Nieman D, Wunderink L, Delespaul P, Cuijpers P, Linszen D, van der Gaag M. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an At Risk Mental State for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials*. 2010 Mar 22;11:30.
- Rietdijk, J., Hogerzeil, S. J., van Hemert, A. M., Cuijpers, P., Linszen, D. H., & van der Gaag, M. (2011). Pathways to psychosis: Help-seeking behavior in the prodromal phase. *Schizophrenia Research*, 132, 213-219.
- Rietdijk J, Klaassen R, Ising H, Dragt S, Nieman DH, van de Kamp J et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: Comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012; 126(1):21-30
- Ruhrmann S, Bechdolf A, Kuhn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;51(suppl):s88-95.
- Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., . . . Ruhrmann, S. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses.



- European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30, 388-404.
doi:10.1016/j.eurpsy.2015.01.013
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelfmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., . . . Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30, 405-416.
doi:10.1016/j.eurpsy.2015.01.010
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2014). Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophrenia Research*, 154(1-3), 100-6.
- Simon, A. E., Grädel, M., Cattapan-Ludewig, K., Gruber, K., Ballinari, P., Roth, B., & Umbricht, D. (2012). Cognitive functioning in at-risk mental states for psychosis and 2-year clinical outcome. *Schizophrenia Research*, 142, 108-115. doi:10.1016/j.schres.2012.09.004
- Simon, A. E., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Velthorst, E., de Haan, L., & Fusar-Poli, P. (2013). Moving beyond transition outcomes: Meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 209, 266-273. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.004
- Smesny S, Milleit B, Hipler UC, Milleit C, Schafer MR, Klier CM et al. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A₂ activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high RISK for psychosis. *Molecular Psychiatry* 2014; 19(3):317-324.
- Spada, G., Molteni, S., Pistone, C., Chiappedi, M., McGuire, P., Fusar-Poli, P., & Balottin, U. (2015). Identifying children and adolescents at ultra high risk of psychosis in italian neuropsychiatry services: A feasibility study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. doi:10.1007/s00787-015-0710-8
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f185.
- Thompson, E., Kline, E., Reeves, G., Pitts, S. C., & Schiffman, J. (2013). Identifying youth at risk for psychosis using the behavior assessment system for children, second edition. *Schizophrenia Research*, 151, 238-244. doi:10.1016/j.schres.2013.09.022
- Thompson, E., Kline, E., Reeves, G., Pitts, S. C., Bussell, K., & Schiffman, J. (2014). Using parent and youth reports from the behavior assessment system for children, second edition to identify individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 154(1-3), 107-12. doi:10.1016/j.schres.2014.02.009
- Tiffin PA, Welsh P. Practitioner Review: Schizophrenia spectrum disorders and the at risk mental state for psychosis in children and adolescents. Evidence-based management approaches. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2013; 54(11):1155-1175.
- Turner, D. T., van der Gaag, M., Karyotaki, E., & Cuijpers, P. (2014). Psychological interventions for psychosis: A meta-analysis of comparative outcome studies. *The American Journal of Psychiatry*, 171, 523-538.
- Urban S, Pihet S, Jaugey L, Halfon O, Holzer L. Computer-assisted cognitive remediation in adolescents with psychosis or at RISK for psychosis: A 6-month follow-up. *Acta Neuropsychiatrica* 2012; 24(6):328-335.
- Valmaggia, L. R., McCrone, P., Knapp, M., Woolley, J. B., Broome, M. R., Tabraham, P., . . . McGuire, P. K. (2009). Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychological Medicine*, 39(10), 1617-26. doi:10.1017/S0033291709005613
- Valmaggia LR, Stahl D, Yung AR, Nelson B, Fusar-Poli P, McGorry PD et al. Negative psychotic symptoms and impaired role functioning predict transition outcomes in the at-risk mental state: A latent class cluster analysis study. *Psychological Medicine* 2013; 43(11):2311-2325
- van der Gaag, M., Nieman, J. H., Rietdijk, J., Dragt, S., Ising, H. K., Klaassen, R. M. C., . . . Linszen, D. H. (2012). Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: A randomized controlled clinical trial. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1180-1188. doi:10.1093/schbul/sbs105



- van der Gaag, M., Smit, F., Bechdolf, A., French, P., Linszen, D. H., Yung, A. R., . . . Cuijpers, P. (2013a). Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophrenia Research*, 149, 56-62. doi:10.1016/j.schres.2013.07.004
- van der Gaag, M., Nieman, D., & van den Berg, D. (2013b). *CBT for those at risk of a first episode psychosis*. London and New York: Routledge Taylor & Francis Group.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156(4), 319-27.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveerse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., . . . Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661-671. doi:10.1093/schbul/sbs050
- Wilson, J. M., & Jungner, Y. G. (1968). Principles and practice of mass screening for disease. In *Public health papers* (Vol. 34, pp. 1-163). Geneva, Switzerland: WHO.
- Woods SW, Addington J, Cadenhead KS et al. Validity of the prodromal risk syndrome for psychosis: findings from North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2009; 35: 894-908.
- Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ, et al. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003;54:453-64.
- 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. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2005; 39(11-12):964-971.
- Yung, A. R. (2008). Prognostic factors for progression to psychosis in high risk youth. *Evidence-based Mental Health*, 11(3), 72. doi:10.1136/ebmh.11.3.72
- Yung AR, Phillips LJ, Nelson B, Francey SM, PanYuen H, Simmons MB, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:430-40.
- Zarafonitis S, Wagner M, Pützfeld V, Berning J, Janssen B, Decker P et al. Psychoedukation bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko : Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (Originalien) = Psychoeducation for persons at risk of psychosis : Results of a randomized controlled study (Originalien). *Psychotherapeut* 2012; 57(4):326-334.
- Zhang T, Li H, Woodberry KA, Seidman LJ, Zheng L, Li H et al. Prodromal psychosis detection in a counseling center population in China: An epidemiological and clinical study. *Schizophrenia Research* 2014; 152(2-3):391-399.



5 Diagnostiek van psychose

5.1 Inleiding hoofdstuk

Diagnostiek is het proces waarbij informatie die relevant is voor een gezondheidsprobleem systematisch in kaart wordt gebracht. De belangrijkste doelen hiervan zijn dat het voor patiënt en behandelaars duidelijk wordt wat er aan de hand is, welk beloop is te verwachten en welke behandelopties het meest passend zijn. In dit hoofdstuk wordt beschreven welke informatie bij (een vermoeden van) psychose verzameld dient te worden en op welke manier dit het beste kan gebeuren. Een voorwaarde voor het doen van diagnostiek is dat er zorg is besteed aan het opbouwen van contact en een behandelrelatie. Hierover is al geschreven in hoofdstuk 3.

Optimale diagnostiek bestaat uit drie onderdelen: categoriaal, dimensionaal, en een individueel profiel. Bij een categoriale beschrijving wordt vastgesteld of het gezondheidsprobleem binnen de definitie van (internationaal) erkende criteria valt van een bepaalde psychiatrische aandoening. Dit is nodig voor de dagelijkse praktijk van indiceren van verzekerde zorg, vergelijkbaarheid in onderzoek en eventuele beoordelingen in een juridische kader. Deze categoriale diagnosen zijn echter heterogeen en te weinig informatief om te bepalen welke behandeling gegeven moet worden.

In een dimensionale beschrijving wordt aangegeven in welke mate symptomen aanwezig zijn. Bij psychose worden acht domeinen onderscheiden, waaronder hallucinaties, wanen, negatieve symptomen en cognitieve symptomen. Bij veel hallucinaties maar geen negatieve symptomen, is bijvoorbeeld een andere behandeling nodig dan bij paranoïde wanen en een trage informatieverwerking.

Een individuele profiel beschrijving is tenslotte nodig om in kaart te brengen welke factoren bij deze unieke persoon van invloed zijn (geweest) op het ontstaan, uitlokken en onderhouden van de psychose, en welke bijkomende beschermende of belemmerende kenmerken aanwezig zijn die relevant zijn voor de prognose en de behandeling.

Categoriaal

De laatste decennia wordt in Nederland bij de diagnostiek psychiatrische aandoeningen gewerkt met de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), waarvan in 2014 de vijfde editie is verschenen (American Psychiatric Association, 2013). De DSM-classificatie biedt categoriale definities van psychiatrische stoornissen ten behoeve van onderzoek en behandeling. Sinds enige jaren wordt gewerkt aan het verfijnen van de categorieën. Analoot aan de stadiëring van tumoren in de oncologie is het wellicht ook mogelijk om psychotische stoornissen in stadia in te delen, elk met zijn eigen kenmerken en consequenties voor behandeling (McGorry et al., 2010; Scott et al., 2013).

Dimensionaal

Psychose is een verzameling van verschillende soorten symptomen. De DSM-5 heeft een dimensielijst in de bijlage opgenomen, met acht symptoomdimensies die voor psychose relevant zijn: hallucinaties, wanen, gedesorganiseerde spraak, abnormale psychomotoriek, negatieve symptomen, cognitieve beperkingen, depressiviteit en manie. Elke dimensie is te scoren op een 5-punts schaal van afwezig tot ernstig. Anderen beschrijven vijf dimensies: psychose, negatieve symptomen, cognitieve beperkingen, depressie en manie (Van Os & Kapur, 2009).

Individueel profiel

Bij psychiatrisch onderzoek wordt een structuurdiagnose geformuleerd, die de individuele aard en ernst van de symptomen beschrijft in samenhang met zowel predisponerende, luxerende, onderhoudende en beschermende



factoren. In deze beschrijving kunnen elementen worden opgenomen uit de biografie of de sociale anamnese, somatische problemen of intoxicaties. Deze elementen worden ook wel profielkenmerken genoemd: kenmerken die bij individuele diagnostiek meegewogen behoren te worden omdat ze aanwijzingen bevatten voor het beloop en consequenties kunnen hebben in de behandeling.

Om categoriale, dimensionale en individuele profiel diagnostiek bij psychose te beschrijven worden in dit hoofdstuk de volgende uitgangsvragen beantwoord:

Uitgangsvragen

- Hoe voer je categoriale en dimensionale diagnostiek van psychose uit (met welk classificatiesysteem en welke instrumenten)?
- Op welke manier neem je een individueel profiel mee in de diagnostiek?

5.2 Categoriale en dimensionale diagnostiek van psychose

5.2.1 Inleiding paragraaf

Psychiatrische diagnostiek is al decennia sterk verbonden aan categoriale classificatiesystemen. De belangrijkste zijn de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM; American Psychiatric Association, 2013) en de International Classification of Diseases (ICD; World Health Organization, 1992). Beide systemen zijn in de loop van de jaren dichterbij elkaar gekomen. Ze zijn gebaseerd op sets van criteria die per psychiatrische stoornis zijn vastgesteld. In Nederland wordt de DSM gebruikt, waarvan in 2016 de vijfde editie in gebruik wordt genomen. In het hoofdstuk “Schizofrenie spectrum en andere psychotische stoornissen” zijn de criteria beschreven van acht psychotische stoornissen: schizotypische persoonlijkheidsstoornis, waanstoornis, kortdurende psychotische stoornis, schizofreniforme stoornis, schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, psychotische stoornis door middelen, psychotische stoornis door een andere medische conditie. Daarnaast komt psychose relatief vaak voor bij depressieve stoornissen en bipolaire stoornissen.

De diagnostische criteria beschrijven specifieke symptomen, duur van de symptomen, gevolgen van de symptomen op sociaal functioneren, en differentiaal diagnostische overwegingen. Een heel aantal lichamelijke aandoeningen kan psychose veroorzaken, zoals metabole of endocriene ontregelingen, ruimte innemende processen in de hersenen, of infecties. Bij diagnostiek van psychose dient hier uiteraard aandacht voor te zijn. Een beschrijving van de somatische differentiaal diagnose en bijbehorende diagnostiek valt buiten het bestek van dit hoofdstuk.

Bij psychosen kunnen veel verschillende symptomen voorkomen. Uiteraard vormen psychotische symptomen de kern, maar daarnaast wordt nog een aantal symptoomdomeinen onderscheiden, die alle belangrijk zijn voor diagnostiek, behandeling en beloop van de psychotische aandoening. De belangrijkste symptoomdomeinen zijn (Veling, 2012):

- psychotische symptomen; wanen, hallucinaties, verward of gedesorganiseerd denken
- negatieve symptomen; weinig spreken, initiatief verlies, weinig energie hebben, geringe motorische expressie, een vlakke gezichtsuitdrukking en zich bovenmatig terugtrekken
- cognitieve symptomen; problemen met geheugen, concentratie, planning en organisatie, sociale cognitie
- affectieve symptomen; depressieve of manische klachten, angst

De laatste jaren wordt meer aandacht gevraagd voor het systematisch in kaart brengen van deze symptoomdimensies. Zo is in de DSM-5 een dimensie scorelijst opgenomen, die is ontwikkeld om op een relatief eenvoudige manier de ernst van symptomen op acht dimensies van psychose te meten (enkele dimensies zoals hierboven beschreven zijn daarbij weer onderverdeeld). Met dimensionale scores is vast te stellen in welke mate



een bepaald symptoom aanwezig is. Dit is behulpzaam bij het kiezen van behandeldoelen en interventies. Bij herhaalde metingen is vervolgens ook beter te evalueren of symptomen zijn veranderd. DSM-5 biedt dus een kader voor zowel categoriale als dimensionale diagnostiek.

5.2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Om een antwoord te krijgen op uitgangsvraag 1 wordt gebruik gemaakt van zes bronnen, dit zijn:

1. DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)
2. GROUP diagnostiek protocol voor non-affectieve eerste psychose (Cahn, zij)
3. Handboek vroege psychose (Veling, 2012)
4. Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Van Alphen et al., 2012)
5. COTAN-documentatie (<http://www.cotandocumentatie.nl/>)
6. Handmatige search naar aanvullende informatie bij ontwikkelaars/onderzoekers van het instrument

In deze module vormen de eerste drie bronnen de basis voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De indeling van dimensies wordt gedaan op basis van de eerste bron (DSM-5). Vanuit de twee daaropvolgende bronnen worden specifieke instrumenten ontleend om goede diagnostiek bij mensen met een vroege psychose te verrichten. Om de gebruikers zo volledig mogelijk te informeren worden de andere bronnen (4 t/m 6) gebruikt om (psychometrische) kenmerken van deze instrumenten te beschrijven. Ook kan er gebruik worden gemaakt van de dimensie score lijst zoals voor de DSM-5 ontwikkeld (Bijlage 5.A). In de overige overwegingen en aanbeveling wordt verduidelijkt welke instrumenten worden aangeraden per dimensie en op welke wijze deze tijdens het zorgproces het beste in te zetten zijn.

Tabel 5.1 Diagnostische instrumenten per dimensie.

Tabel 6.12 Diagnostische instrumenten per dimensie		
Dimensies	GROUP protocol	Handboek Vroege Psychose
1 Hallucinaties	PANSS of BPRS	PANSS
2 Wanen		
3 Gedesorganiseerde spraak		
4 Abnormale psychomotoriek Bewegingsstoornissen Katatonie	Observatie tijdens het psychiatrisch onderzoek* Simpson Angus Scale of St Hans Rating Scale * Bush-Francis Catatonia Rating Scale *	
5 Negatieve symptomen	PANSS of BPRS	PANSS
6 Cognitieve beperkingen	Neuropsychologisch onderzoek (BADS, 15WT, WAIS IV verkort)	Neuropsychologisch onderzoek, domeinen: informatieverwerkingssnelheid, aandacht, geheugen, probleemoplossend vermogen, verbaal en visueel leren en sociale cognitie
7 Depressiviteit	CDRS of BDI	BDI
8 Manie	Young Mania Rating Scale (YMRS)*	
* Niet uit het protocol of handboek		



Tabel 5.2 Overige diagnostische instrumenten

	GROUP protocol	Handboek Vroege Psychose
Categoriale diagnostiek	Semigestructureerde interviews zoals aanbevolen in MDR Schizofrenie: CASH, (mini)SCAN, SCID	Niet beschreven
Functioneren	- HONOS (subschaal sociale problemen) - WHO-DAS* (ipv GAF-S)	-WHO-DAS* (ipv GAF) - CGI - PSP
Familie*	Heteroanamnese, IRAOS	
* Niet uit het protocol of handboek		



Resultaten

Voor de verschillende dimensies staan de belangrijkste kenmerken per instrument in tabel 5.3, een uitgebreider beschrijving van de instrumenten staan in Bijlage 5.B.

Tabel 5.3 Kenmerken instrumenten

Naam (Afkorting)	Wat meet het instrument?	Duur (minuten) en omvang	Betrouwbaar Ja/Nee	Validiteit Ja/Nee	Specificiteit/ Sensitiviteit/ Area Under the Curve	Bijzonderheden
1 Hallucinaties; 2 Wanen; 3 Gedesorganiseerde spraak; 5 Negatieve symptomen						
PANSS	Positieve en negatieve symptomen	45 min, 30 items	Ja	Ja	-	Ingezet bij ROM
BPRS	Ernst psychotische symptomen	24 items	-	Ja	-	Ingezet bij ROM
4 Abnormale psychomotoriek						
BFCRS	Katatonie	5 min, 23 items	Ja	Ja	Sens. 100%, spec. 75-100% t.o.v. eerder verschenen criteria	
SAS	Bewegingsstoornissen	10 min, 10 items	Ja	Ja	-	Meest gebruikte schaal
St Hans Rating Scale	Bewegingsstoornissen	duur ?, 16 examination items, 5 global items	Ja	Ja	-	
6 Cognitieve beperkingen						
BADS	Executieve functies	45 min, 6 subtaken	Ja	-	-	
15WT	Verbaal geheugen	25 min	Ja	Ja	-	
WAIS IV	Algemene intelligentie	200-220 min, 16 subtaken	Ja	Ja	-	Er bestaat een verkorte versie van de WAIS



MATRICES consensus batterij	informatieverwerkingssnelheid, aandacht, geheugen, probleemoplossend vermogen, verbaal en visueel leren en sociale cognitie	60-90 min, 10 schalen	Ja	Ja	-	
7 Depressiviteit						
CDS	Depressieve klachten	9 items	Ja	Ja	Cutoff:6; Sp=0.82; Se=0.85	Alternatief: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)
BDI	Depressieve symptomen (DSMIV)	15 min, 21 items	Ja	Ja	Cutoff:14/15; Sp=0.81; Se=0.84; AUC=0.81	Alternatief: BDII
8 Manie						
YMRS	Manische symptomen	15-30 min, 11 items	Ja	Ja	-	
Functioneren						
WHO-DAS	Ernst stoornis en Dagelijks functioneren	20-45 min, 36 items	Ja	Ja	-	In DSM-5 opgenomen als vervanging voor GAF.
HONOS	Geestelijke gezondheid en sociaal functioneren	12 items	Ja	Ja	-	Verplicht in Nederland als ROM instrument bij EPA.
CGI	Globaal functioneren	Kort, twee onderdelen	Ja	Ja	-	
PSP	Psychosociaal functioneren	5 minuten	Ja	Ja	-	
Categoriale diagnostiek						
Mini-SCAN	Vaststellen differentiaal diagnose	30 min	-	-	-	
SCAN	Vaststellen differentiaal diagnose	60-120 min	Ja	Ja	-	Bij afname van secties psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen, duur deels afhankelijk van aanwezige klachten, totale SCAN duurt langer.



CASH	Vaststellen differentiaal diagnose, speciaal ontwikkeld voor onderzoeken waarin personen met schizofrenie of een affectieve stoornis werden geïnccludeerd.	60-120 min	Ja	Ja	-	Duur deels afhankelijk van aanwezige klachten.
SCID	Vaststellen DSMIV AS-I stoornissen	-	-	-	-	
Naastbetrokkenen						
Hetero-anamnese	Voorgeschiedenis van de ziekte nagaan bij familie	Variabel	-	-	-	
IRAOS	Nagaan van premorbide (sociale) ontwikkeling, en het ontstaan en verloop van ernstige psychische aandoeningen	90-120 min	Ja	Ja	-	



5.2.3 Conclusies

	<i>Categoriale diagnostiek en functionele beperkingen</i> Bij 'Categoriale diagnostiek' zijn de semigestructureerde interviews (mini-SCAN, CASH en SCID) nauwelijks onderzocht. Deze instrumenten worden wel aanbevolen in de MDR Schizofrenie (2012). De instrumenten beschreven bij 'Functionele beperkingen' zijn goed bruikbaar in de praktijk, betrouwbaar en valide. Om diagnostische informatie te krijgen van familie of andere naastbetrokkenen kan de IRAOS worden gebruikt. De IRAOS is echter tijdsintensief. Zelfs in het kader van wetenschappelijk onderzoek is het moeilijk haalbaar om dit instrument af te nemen.
	<i>Dimensie score lijst volgens DSM-5</i> De dimensie score lijst volgens DSM-5 lijkt een snel en handzaam instrument ter beoordeling van de verschillende DSM-5 dimensies. De validiteit en betrouwbaarheid van dit instrument zijn niet getest.
	<i>Meetinstrumenten dimensies</i> Bij alle acht dimensies zijn de beschreven meetinstrumenten goed bruikbaar in de praktijk, betrouwbaar en valide.

5.2.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van methoden voor de diagnostiek van psychose. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

5.2.5 Van bewijs naar aanbeveling

Er is weinig wetenschappelijk onderzoek naar wat de beste manier is om psychose diagnostiek te verrichten. De werkgroep gaat ervan uit dat het wenselijk is om zowel categoriale, dimensionale als individuele profiel diagnostiek van psychose te verrichten. Vooraf willen we benadrukken dat goede diagnostiek om zorgvuldige timing en bejegening vraagt. Het is tijdens een acute psychose voor patiënten lang niet altijd mogelijk om een diagnostisch gesprek te voeren. Wanen, hallucinaties, chaotisch denken en angst kunnen betrouwbare diagnostiek in de weg staan. Observatie en heteroanamnese zijn dan de basis voor een voorlopige diagnostiek. Opbouwen van een behandelrelatie en crisisinterventies hebben in zo'n situatie prioriteit.

Categoriale diagnostiek: er is geen direct wetenschappelijk bewijs dat semigestructureerde interviews betere diagnoses opleveren dan een ongestructureerde anamnese. De werkgroep beveelt toch het gebruik van semigestructureerde interviews aan, omdat daarmee gewaarborgd wordt dat alle mogelijk relevante klachten aan de orde komen. Doordat minder opvallende, minder voor de hand liggende of moeilijker bespreekbare symptomen en gedragingen wel besproken worden, is het aannemelijk dat differentiaal diagnostiek beter wordt. Het is daarbij van belang ook comorbide psychiatrische problemen in kaart te brengen. Mensen met psychose hebben vaak ook depressieve (50%), obsessief-compulsieve (23%), of posttraumatische klachten (29%). Daarnaast is misbruik of afhankelijkheid van middelen (47%) regelmatig aan de orde (Buckley et al, 2009). Patiënten waarderen over het algemeen dat hun klachten systematisch in kaart worden gebracht. Professionals zijn in toenemende mate gewend aan het gebruik van vragenlijsten en interviews in de dagelijkse praktijk. Het wat



grotere tijdsbeslag van semigestructureerde interviews ten opzichte van ongestructureerde anamnese is gerechtvaardigd door de kwaliteitswinst die daarmee wordt geboekt. De bestaande semigestructureerde interviews (CASH, (mini)SCAN, SCID) zijn alle geschikt voor psychose diagnostiek. De kortere afnameduur van de mini SCAN is een belangrijk argument om in de dagelijkse praktijk voor dit instrument te kiezen.

De werkgroep is van mening dat een goede heteroanamnese bij diagnostiek van psychose niet mag ontbreken. Patiënten kunnen of willen niet altijd een goed overzicht geven van het ontstaan en beloop van hun klachten. Informatie van naasten is daarom van groot belang. Bij patiënten met een andere etnische of culturele achtergrond dan de onderzoeker geldt dit nog sterker, omdat van sommige ervaringen of overtuigingen moeilijk is in te schatten of ze passend zijn binnen de (sub)cultuur waartoe de patiënt behoort. Hoewel ook bij de heteroanamnese een semigestructureerd interview voordelen heeft, is de werkgroep van mening dat het gezien de tijdsbelasting in de praktijk niet haalbaar is dat hiervoor de bestaande uitgebreide instrumenten worden gebruikt. In een goede heteroanamnese wordt naast diagnostische informatie ook in kaart gebracht hoe de naasten bij de zorg voor de patiënt zijn betrokken, in welke mate zij hun aandeel in de zorg kunnen en willen (blijven) leveren, en welke verwachtingen zij van behandeling en behandelaars hebben. Bovendien is het van uitermate groot belang om vanaf het begin goed samen te werken met naastbetrokkenen. Zij zijn onontbeerlijk voor het opzetten en volhouden van goede zorg.

Dimensionale diagnostiek: in het literatuuronderzoek zijn de dimensies van psychose zoals beschreven in de DSM-5 dimensielijst als uitgangspunt genomen. Er is niet zelf gezocht naar welke dimensies het best kunnen worden onderscheiden, omdat de DSM-5 vanaf 2017 sowieso in Nederland gebruikt zal worden, en omdat naar de mening van de werkgroep de daarin beschreven dimensies het hele spectrum van symptomen bij psychose voldoende bestrijken. Het gebruik van het DSM-5 instrument kan nog niet worden aanbevolen, omdat er nog geen wetenschappelijk bewijs is van validiteit en betrouwbaarheid. Wel is er per dimensie voldoende evidentie voor gebruik van de beschreven vragenlijsten en/of tests. Ook hier geldt dat professionals in toenemende mate gewend zijn aan het gebruik van meetinstrumenten. Om de extra belasting door het gebruik van dimensionale instrumenten te rechtvaardigen zal dit in de behandeling een plaats moeten krijgen, bijvoorbeeld bij het kiezen van interventies op basis van ernst van symptoomdimensies. Hierdoor kan er meerwaarde en ook tijdswinst bereikt worden.

De werkgroep vindt dat overwogen kan worden om standaard een screening van neurocognitieve functies te doen bij dimensionale diagnostiek van vroege psychose. Dit kan echter niet betrouwbaar worden gedaan als patiënten nog veel psychotische (of andere) symptomen hebben en is meest passend als patiënten school of werk weer willen oppakken. Daarnaast is deze screening altijd belangrijk als de patiënt hierover een vraag heeft, of zichzelf en het eigen functioneren beter zal kunnen begrijpen door onderzoek van de cognitieve functies. Er is meer evidentie gekomen voor interventies in dit domein, zoals cognitieve remediatie training of cognitieve adaptatie training (zie hoofdstuk psychosociale interventies). Welke cognitieve testbatterij in de dagelijkse praktijk gehanteerd wordt is afhankelijk van lokale middelen en tijd. De werkgroep is van mening dat er onderzoek verricht dient te worden waarbij de domeinen uit de Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) consensus cognitieve testbatterij als uitgangspunt worden genomen (Nuechterlein et al., 2008).

Er bestaan veel meetinstrumenten voor sociaal functioneren. In de huidige verplichte set ROM instrumenten bij psychose is de HONOS opgenomen. Een subschaal van de HONOS betreft sociale problemen; deze is bruikbaar als score voor functioneren. Sinds jaar en dag wordt daarnaast de GAF gebruikt, als V binnen de DSM classificatie. In DSM-5 wordt deze vervangen door de WHO DAS. De werkgroep is van mening dat het niet zinnig is om naast het gebruik van deze twee instrumenten, die komende jaren sowieso gebruikt zullen worden, ook andere meetinstrumenten voor sociaal functioneren aan te bevelen. Dat impliceert overigens niet dat Honos en WHO DAS ook de beste instrumenten zijn om functioneren te meten. De WHO International Classification of Functioning, Disability and Health, het instrument waar de WHO DAS op gebaseerd is, geeft uitgebreidere



informatie over factoren die van invloed zijn op functioneren (Üstun et al., 2003). Daarnaast is recent in Nederland een functionele remissie schaal ontwikkeld (Wiersma et al, 2015), analoog aan het concept van symptomatische remissie. De waarde van dergelijke instrumenten voor de praktijk zal komende jaren moeten blijken.

5.2.6 Aanbevelingen

Bij psychose dient zowel categoriale classificatie als dimensionale diagnostiek te worden verricht. Hierbij wordt geadviseerd de categorieën en dimensies te gebruiken zoals die in DSM-5 zijn beschreven. (1B)

Bij diagnostiek van psychose is het zinvol een semigestructureerd interview af te nemen en een heteroanamnese te verrichten. (1C)

De werkgroep adviseert om comorbide psychiatrische problemen zoals afhankelijkheid of misbruik van middelen, posttraumatische stress, depressieve en obsessief-compulsieve stoornissen systematisch in kaart te brengen bij diagnostiek van psychose, omdat ze veel voorkomen in deze patiëntengroep en er effectieve behandelingen beschikbaar zijn. (2B)

Het wordt geadviseerd dat voor dimensionale diagnostiek per symptoomdimensie gebruik gemaakt wordt van gevalideerde vragenlijsten c.q. testen zoals in dit hoofdstuk beschreven. (2B)

Het is te overwegen om standaard een screening van neurocognitieve functies te doen bij dimensionale diagnostiek van vroege psychose. Dit kan echter niet betrouwbaar worden gedaan als patiënten nog veel psychotische (of andere) symptomen hebben en is meest passend als patiënten school of werk weer willen oppakken. (2B)

5.3 Individueel profiel binnen de diagnose

5.3.1 Inleiding

Een categoriale diagnose (zoals schizofrenie) geeft volstrekt onvoldoende informatie om een optimale behandeling te kunnen vaststellen. Toevoegen van dimensionale scores geeft al veel meer informatie, maar in behandeling moet daarnaast ook rekening gehouden worden met andere individuele kenmerken van patiënten. In de praktijk weten behandelaars dat naast symptomen sommige andere patiëntkenmerken de prognose van de psychose gunstig of juist ongunstig beïnvloeden. Visie van de patiënt op de problemen, eigenschappen en gedragingen van patiënten, de sociale omgeving waarin zij verkeren, of gebeurtenissen in hun levensgeschiedenis, vragen om aanpassing van de behandeling. Deze factoren, die relevant zijn voor prognose en/of behandelbeslissingen, worden profielkenmerken genoemd (Haan, 2012). Elke behandelaar probeert in de praktijk om zulke factoren in de behandeling mee te nemen. Het doel van deze paragraaf is om te beschrijven welke profielkenmerken in de diagnostiek van psychose in kaart gebracht moeten worden. Om de literatuur searches af te bakenen is door de werkgroep op voorhand voor een aantal kenmerken gekozen. De keuze voor kandidaat profielkenmerken is gebaseerd op systematische reviews van beloopstudies (zoals ^{1>}), veronderstelde bruikbaarheid voor de praktijk, eenvoud van meten, en klinische ervaring van de werkgroep. Hierbij was steeds de vraag hoe een kenmerk van invloed is op het beloop van psychose of op het aanpassen van de behandeling. Er is geen search gedaan naar risicofactoren voor het ontstaan van psychose. Daarvoor wordt verwezen naar andere documenten, zoals het Handboek Schizofrenie en de MDR Schizofrenie.



5.3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie en reviewprotocol

Om een antwoord te krijgen op uitgangsvraag 2 zijn er twee searches verricht in PubMed en PsychInfo naar artikelen over patiëntkenmerken en de invloed op het verdere beloop bij mensen met een vroege psychose. Er werden twee searches verricht, één naar losse studies (bijlage 5.C) en de ander naar systematic reviews (SR) en meta-analysen (MA) (hier werden bredere zoektermen gehanteerd). Artikelen werden geïnccludeerd als ze aan de volgende voorwaarden voldeden:

De onderzochte deelnemers hadden een vroege psychose. Ter overweging werden SR's en MA's meegenomen waar de doelgroep mensen met schizofrenie waren. Informatie uit deze artikelen konden eventueel geëxtrapoleerd worden bij onvoldoende informatie voor een bepaald kenmerk of uitkomst. Het onderzochte kenmerk (risicofactor/prognostische-factor op beloop) was: trauma/levensverhaal, middelengebruik, ziekte inzicht, juridische voorgeschiedenis (VG), agressie, sociale rollen, steun en samenwerking (therapietrouw).

Er moest minimaal één van de volgende uitkomsten zijn gerapporteerd: Toe-/ afname symptomen, mortaliteit, (psycho)sociaal functioneren, zorgconsumptie en kwaliteit van leven.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

In totaal zijn er met de zoekstrategie na ontdebelling 336 losse studies gevonden vanaf de periode 2000; in PubMed 182 en in PsycInfo 207 artikelen. Uit deze 336 artikelen kwamen 47 artikelen door de eerste selectie heen. De overige artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: het was geen systematic review, andere onderzochte kenmerken, het was een interventie studie, CHR (Clinical High Risk)/UHR diagnose, het betrof deelnemers met een bipolaire stoornis of schizofrenie. Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. Van de overige 47 artikelen werden er 16 geëxcludeerd. Exclusie redenen waren: prevalentie studie naar cannabis en middelenmisbruik; doelgroep betrof geen vroege psychose maar had langer bestaande schizofrenie; beschrijving van de ontwikkeling van een schaal/vragenlijst; onderzoek in de algemene bevolking naar cannabis gebruik; geen uitkomstmaat van interesse; oorzaken van verminderd ziekte-inzichten niet de gevolgen; en studie zit in een geïnccludeerde MA / SR.

De search naar SR's en MA's leverde in totaal 303 referenties op. Waarvan er 5 zijn geïnccludeerd, 2 daarvan vielen alsnog af omdat ze alleen resultaten over patiënten met schizofrenie bevatten.

Uiteindelijk bleven er 31 losse artikelen over en 5 SR's/MA's. Referentielijsten van de SR's/MA's zijn gecontroleerd op dubbelingen met de losse studies. Uiteindelijk vielen hierdoor nog 5 studies af en bleven er in totaal 26 artikelen over.

Resultaten

In bijlage 5.G zijn staan alle resultaten uit de SR's/MA's (grijze vakken) en losse studies (witte vakken) samengevat per kenmerk en welke invloed dit heeft op het beloop van de stoornis (in het tabel omschreven als uitkomst). Tevens zijn er enkele studiekenmerken opgenomen in een kolom (study ID, type design en omschrijving van de stoornis van de deelnemers). Op basis van deze resultaten worden in de volgende paragraaf wetenschappelijke conclusies getrokken.

Kenmerken en uitkomsten

Van te voren is vastgesteld welke kenmerken en uitkomsten van belang zijn om mee te nemen. In studies zijn kenmerken en uitkomsten soms anders omschreven maar vallen wel onder de overkoepelende term. In tabel 1 en 2 is hier een overzicht van.



Tabel 5.4 Kenmerken

Overkoepelende term	In onderzoek gebruikte termen
Trauma	Childhood trauma; Witnessing violence as a child; Physical abuse as a child; Family history of suicide;
Middelengebruik	Persistent substance use disorder, Substances (ab)use/misuse, First substance use, Drug misuse, Stimulant Abuse, Cannabis (ab)use, Continued Cannabis use, Alcohol and drug misuse and Smoking and
Ziekte inzicht	Insight; Dimensions of Insight (clinical and cognitive; having a mental disorder, response to medication, social consequences of the mental disorder; Illness); Attitude
Agressie	Hostility; Agitation; Motor restlessness; Previous suicide attempts;
Sociale rollen	Poorer premorbid adjustment;
Steun	Family (member) support; Social support; Carers' critical comments; Expressed emotions carers; Recent loss; Shorter baseline hospitalization
Juridische of Onvrijwillige behandeling in de voorgeschiedenis	Forensic history; Involuntary admission; Legal problems
Samenwerking (therapietrouw)	(Low/Poor) Medication/treatment (non)adherence; Long-term refusal or nonadherence of antipsychotic treatment; Medication compliance; Early medication acceptance; Building an alliance; Uncooperativeness;

Tabel 5.5 Uitkomst

Overkoepelende term	In onderzoek gebruikte termen
Toe-/afname symptomen	Positive and Negative symptoms; Psychotic symptoms; Symptomatic functioning; Symptom severity; (Time to) Relapse; Remission; Depressive/Anxious symptoms, Depression; Dissociative symptoms;
Psycho(sociaal) functioneren	Social (role) functioning; Psychosocial functioning;
Mortaliteit	Suicidality; Suicide attempt; Mortality
Zorgconsumptie en -kosten	Medication adherence; Treatment compliance/discontinuation; Medication (non)adherence; long-term refusal or nonadherence of antipsychotic treatment; Service (dis)engagement; Disengagement to treatment program; Treatment discontinuation; (Re-)Hospitalisation; Readmission; Homelessness; Institutionalization;
Kwaliteit van leven	Quality of life

5.3.3 Conclusies

De conclusies worden per kenmerk beschreven op de gevonden uitkomsten.

	<i>Trauma</i> Over trauma als voorspeller voor een verder beloop bij mensen met een vroege psychose is weinig bewijs en conclusies hierover moeten met voorzichtigheid worden getrokken. In het algemeen lijkt trauma tijdens de jeugd te leiden tot meer therapieontrouw en tot het lastiger tot stand komen van een behandelrelatie. Uit een ander onderzoek blijkt dat emotionele mishandeling tijdens de jeugd geassocieerd is met het meer last hebben van dissociaties. <i>Braehler 2013; Lecomte 2008</i>
--	---



	<i>Middelengebruik</i> Op dit gebied is er voor mensen met een vroege psychose veel onderzoek verricht en zijn er op alle uitkomsten resultaten te vinden. Er is sterk bewijs dat middelenverslaving de kans op recidief psychose behoorlijk vergroot. Er is een associatie tussen middelen misbruik en een toename van positieve symptomen, maar patiënten met middelen misbruik hebben juist minder negatieve symptomen. Redelijk goed bewijs toont aan dat bestaande positieve symptomen verminderen als men stopt met gebruik. Verder neemt het risico op therapieontrouw toe of wordt er zelfs geheel gestopt met de therapie als men verslaafd is. Ook recreatief gebruik heeft een associatie met verminderde therapie en/of medicatietrouw. Andere bevindingen uit onderzoek zijn minder eenduidig en sterk. Een gedeelte van het onderzoek geeft aan dat het aantal (her)opnames toeneemt door middelenmisbruik, maar ander onderzoek laat deze resultaten niet zien. Bij psychosociale uitkomsten (sociaal, cognitief, werk) blijkt er geen negatieve associatie met het gebruik van middelen, tenzij de persoon een zware gebruiker is. Verder is er zwak bewijs dat zwaar middelenmisbruik geen associatie heeft met kwaliteit van leven. Als laatste punt is er sterk bewijs dat verslaving een risico vormt op zelfdoding bij mensen met schizofrenie. Dit lijkt ook te gelden voor mensen met een vroege psychose, hoewel het bewijs minder sterk is. <i>Alvarez Jimenez 2012; Archie 2009; Lambert 2005&2010; Faber 2014; Gonzalez-Pinto 2007; Hawton 2005; Hides 2006; Hor 2010; Hui 2013; Kamali 2006; Le Quach 2009; Miller 2009; Mufic 2009; Perkins 2008; Stone 2014; Stowkowy 2012; Schimmelmann 2006; Tarricone 2014; Wade 2007</i>
--	--

	<i>Ziekte Inzicht</i> Veel onderzoek is te vinden naar ziekte inzicht als voorspeller bij mensen met een vroege psychose, maar niet met elke uitkomst werd er een verband gevonden. Er is sterk bewijs gevonden dat beperkt ziekte inzicht zorgt voor een twee keer zo grote kans op een recidief van psychose. Ook neemt de kans toe dat patiënten meer symptomen hebben en er is meer risico op therapieontrouw. Bewijs is er ook voor het tegenovergestelde, als een persoon inzicht heeft dan is er meer kans op remissie van symptomen. Hoewel de kans op depressieve symptomen groter is bij meer ziekte inzicht. Ziekte inzicht lijkt een voorspeller voor (een poging tot) zelfdoding te zijn. Maar dit moet met enige voorzichtigheid worden geconcludeerd. Het gaat er dan vooral om dat mensen beseffen dat ze een psychiatrische aandoening hebben, en angst hebben voor verdere aftakeling of onvoldoende vertrouwen in de behandelmogelijkheden. Depressie en hopeloosheid kunnen daarbij ook mediërende variabelen zijn. Verder is er redelijk goed bewijs dat ziekte inzicht geen invloed lijkt te hebben op psychosociaal functioneren. Heropnames zouden meer voorkomen bij mensen met een beperkt ziekte inzicht, maar dit is in beperkte mate onderzocht. <i>Alvarez Jimenez 2012; Buchy 2010; Capdevielle 2013; Czobor 2013; Crumlish 2005; Drake 2007; Hawton 2005; Hor 2010; Kamali 2006; Lambert 2010; Le Quach 2009; Lopez-Morinigo 2012; O'Connor 2013; Perkins 2008; Saeedi 2007; Schimmelmann 2006</i>
--	---

	<i>Agressie en zelfdoding</i> Onderzoek naar agressie als voorspeller bij mensen met een vroege psychose is zeer beperkt. Maar er is redelijk goed bewijs dat vijandigheid geassocieerd is met therapieontrouw. Ook is er
--	---



	sterk bewijs dat agitatie bij mensen met schizofrenie de kans op zelfdoding verhoogt. Verder blijkt uit een SR dat als zelfdoding in de familie voorkomt er bij een persoon met schizofrenie ook meer kans is op zelfdoding. Ook bestaat er meer kans op zelfdoding als een persoon met schizofrenie eerder een poging tot zelfdoding heeft ondernomen. <i>Czobor 2013; De Haan 2007; Hawton 2005</i>
--	---

	<i>Sociale rollen</i> Onderzoek naar het effect van specifieke sociale rollen als voorspeller bij mensen met een vroege psychose is niet gevonden. Wel is er bewijs dat als mensen voorafgaand aan hun eerste psychose slechter sociaal functioneerden er iets meer dan twee keer zoveel kans is op een recidief psychose dan bij patiënten die nog wel goed functioneerden toen ze een eerste psychose kregen. <i>Alvarez Jimenez 2012</i>
--	--

	<i>Steun</i> Voor steun als voorspeller bij mensen met een vroege psychose zijn redelijk wat onderzoeken verricht. Er is sterk bewijs gevonden dat kritische opmerkingen van verzorgers samenhangen met een vergroot risico op terugval. Ook kan verminderende sociale steun of een kortere eerste opname het risico op terugval vergroten, hoewel dit bewijs zwak is. Verder is er sterk bewijs dat het risico op therapieontrouw toeneemt als er geen ondersteuning is vanuit de familie. Met geen ondersteuning wordt bedoeld dat de persoon alleen woont of dat er geen familielid betrokken is bij de behandeling. Bij mensen met schizofrenie is sterk bewijs gevonden dat in het geval van een life event (in de vorm van verlies) het risico op zelfdoding toeneemt. <i>Alvarez Jimenez 2012; Gearing 2009; Hawton 2005; Hui 2013; Le Quach 2009; Rabinovitch 2009; Schimmelmann 2006; Stowkowy 2012</i>
--	---

	<i>Juridisch of Onvrijwillige behandeling in de voorgeschiedenis (VG)</i> Drie studies onderzochten de invloed van een juridische VG en onvrijwillige behandeling op therapietrouw bij mensen met een vroege psychose. Hoewel het type voorgeschiedenis verschilt (onvrijwillige opname, een juridische of forensische voorgeschiedenis) lijkt het bewijs sterk dat het geassocieerd is met medicatieontrouw of dat medicatie in het geheel wordt geweigerd. Zwak bewijs is er dat juridische VG is geassocieerd met het slecht aan kunnen gaan van een behandelrelatie. <i>De Haan 2007; Lambert 2010; Lecomte 2008</i>
--	---

	<i>Samenwerking</i> Samenwerking (therapietrouw en het aangaan van een behandelrelatie) is niet alleen onderzocht als uitkomst, maar is ook onderzocht als een kenmerk van een persoon met een vroege psychose. Er is erg sterk bewijs dat therapieontrouw het risico op recidief psychose behoorlijk vergroot. Redelijk bewijs is er dat medicatieontrouw in het begin van de behandeling geassocieerd is met het stoppen met de volledige behandeling en medicatietrouw juist geassocieerd is met het in zorg blijven. Ook problemen in het opbouwen van een behandelrelatie of weerstand hierin heeft een associatie met therapieontrouw. Bij mensen met schizofrenie is er sterk bewijs dat er een relatie is tussen therapieontrouw en zelfdoding. <i>Alvarez Jimenez 2012; Chan 2014; De Haan 2007; Gearing 2009; Hawton 2005; Hor 2010; Hui 2013; Lambert 2010; Lecomte 2008; Perkins 2008; Rabinovitch 2009</i>
--	--



5.3.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van het toepassen van dimensionale diagnostiek en individuele profielkenmerken. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

5.3.5 Van bewijs naar aanbeveling

Voor elke patiënt moet naast een categoriale classificatie en een dimensionale symptoom beschrijving een persoonlijke structuurdiagnose worden geformuleerd, waarin predisponerende, luxerende, onderhoudende en beschermende factoren worden gespecificeerd (Richtlijn Psychiatrisch onderzoek bij volwassenen). In deze paragraaf is gezocht naar welke factoren hierbij in kaart gebracht moeten worden.

Bij het lezen van de conclusies in voorgaande paragraaf is het belangrijk in acht te nemen dat de resultaten niet alle gebaseerd zijn op even sterk bewijs. Vaak waren er maar één of enkele studies naar een bepaald kenmerk. Er is geen grading verricht om de kwaliteit van het bewijs te kwantificeren. De graad van evidentie voor individuele profielkenmerken moet daarom als laag worden beschouwd.

Ondanks deze beperking lijkt het er op dat een aantal kenmerken, die al vroeg in de behandeling vastgesteld kunnen worden, duidelijk van invloed is op het verdere beloop van de psychotische stoornis, of keuzes in de behandeling bepalen. Trauma, middelengebruik, ziekte-inzicht, agressie, suïcidaliteit, premorbide sociaal functioneren, sociale steun in naaste omgeving, juridische voorgeschiedenis en samenwerking worden op verschillende manieren in verband gebracht met aspecten van beloop, zoals terugval in psychose, remissie van symptomen of zelfdoding.

Voor persisterend middelengebruik, beperkt ziekte-inzicht en het ontbreken van adequate sociale steun is het meeste bewijs dat ze het beloop van psychose negatief beïnvloeden. Er is daarnaast relatief veel onderzoek verricht naar voorspellers van therapietrouw, waarmee overigens vrijwel altijd het gebruik van antipsychotische medicatie wordt bedoeld. Therapietrouw hangt samen met een groot deel van de andere hier onderzochte profielkenmerken, te weten afhankelijkheid van middelen, slecht ziekte-inzicht, vijandigheid, ontbreken van sociale steun, juridische voorgeschiedenis en een slechte behandelrelatie. Het blijven gebruiken van antipsychotische medicatie is op zichzelf natuurlijk niet een uitkomst of beloopkenmerk van psychose, maar stoppen met antipsychotica hangt wel sterk samen met een grotere kans op een recidief psychose (Alvares-Jimenez, 2012). Het is een kwestie van perspectief of dit altijd het zwaarst moet wegen. Een recente Nederlandse studie liet zien dat afbouwen van medicatie bij patiënten die minstens een half jaar remissie van symptomen hadden weliswaar vaker tot een recidief psychose leidde vergeleken met patiënten die medicatie bleven gebruiken, maar op langere termijn geassocieerd was met beter sociaal functioneren (zie ook hoofdstuk Farmacotherapie) (Wunderink et al 2013).

Er is weinig onderzoek verricht naar trauma in relatie tot beloop van psychose. Wel is het onomstreden dat jeugdtrauma een risicofactor is voor psychose en dat jeugdtrauma hoog prevalent is bij patiënten met een psychose (Varese et al., 2012). Recent is bovendien duidelijk geworden dat PTSS bij patiënten met psychose succesvol conform richtlijnen is te behandelen met psychologische interventies (Van den Berg et al 2015). De werkgroep is daarom van mening dat vragen naar trauma en posttraumatische stress klachten in de diagnostiek daarom een zinnige toevoeging is.

De lijst van potentiële profielkenmerken in dit hoofdstuk is niet volledig en enigszins arbitrair. Andere mogelijk relevante kenmerken zijn bijvoorbeeld duur van onbehandelde psychose, geslacht, leeftijd, intelligentie, etniciteit, hechtingstijl, zelfvertrouwen en zingeving. Er is door de werkgroep voor gekozen deze kenmerken niet mee te nemen omdat ze (nog) geen consequenties voor behandeling hebben, niet in dit verband onderzocht zijn, niet



eenvoudig te meten zijn of reeds in recente Nederlandse richtlijnpublicaties uitgebreid beschreven zijn. Het laatste geldt voor etniciteit, migratie en minderheidspositie. In de Wegwijzer voor interculturele diagnostiek en behandeling van mensen met psychoses en schizofrenie (Hoogsteder & Veling, 2013) en het interculturele addendum bij de MDRS (Oud, 2015) worden aanbevelingen gedaan hoe in diagnostiek (en behandeling) van psychose rekening gehouden kan worden met etniciteit.

In deze paragraaf is niet uitgezocht welke instrumenten gebruikt kunnen worden om de geselecteerde profielkenmerken vast te stellen. Ook de consequenties van de profielkenmerken voor behandeling vallen grotendeels buiten het bestek van deze module. Voor de behandeling van trauma en verslaving zijn aparte richtlijnen beschikbaar. Ziekte-inzicht blijkt in de praktijk slecht te verbeteren. Interventies zouden daarom niet gericht moeten zijn op het vergroten van ziekte-inzicht, maar op verbindende gesprekstechnieken (Tielens, 2012; Amador, 2007), op contact maken, zoeken naar een gedeelde agenda. Vergroten van sociale steun kan op veel verschillende manieren. De belangrijkste zijn wellicht familie interventies en methodieken om patiënten weer aan het werk of terug naar school te krijgen. Een aantal daarvan zijn in andere hoofdstukken beschreven. Ook verwijzen we hier naar de generieke module Samenwerking en ondersteuning naasten van het Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGz.

5.3.6 Aanbevelingen

Bij diagnostiek van psychose hoort een structuurdiagnose, die een beschrijving bevat van persoonlijke en externe predisponerende, luxerende, onderhoudende en beschermende factoren. (1B)

Het is te overwegen om trauma, middelengebruik, ziekte-inzicht, therapietrouw, mate van sociale steun, agressie en suicidaliteit in diagnostische protocollen op te nemen, omdat deze kenmerken gerelateerd zijn aan beloop van psychose en/of behandelkeuzen beïnvloeden. (2B)

Etniciteit en cultuur dienen te worden meegewogen in diagnostiek van psychose, want dit verkleint de kans op diagnostische fouten en verbetert de behandelrelatie. Voor specifieke aanbevelingen wordt verwezen naar het Cultuursensitief Addendum bij de MDR Schizofrenie. (1B)

Er is meer onderzoek nodig naar de plaats van individuele profielkenmerken in diagnostiek en behandeling van psychose. (2C)



Bijlage 5.A – Klinische schaal voor de beoordeling van dimensies van psychose

Naam:

Leeftijd:

Geslacht:

Datum:

I Hallucinaties	Afwezig	Twijfelachtig (Ernst of duur niet voldoende om als psychose te worden beschouwd)	Aanwezig, maar in lichte mate (weinig aandrang om gehoor te geven aan de stemmen,, niet veel hinder van stemmen)	Aanwezig en matig (enige aandrang om gehoor te geven aan de stemmen of heeft enige hinder van de stemmen)	Aanwezig en ernstig (sterke aandrang om gehoor te geven aan de stemmen of heeft veel hinder van de stemmen)
II Wanen	Afwezig	Twijfelachtig (Ernst of duur niet voldoende om als psychose te worden beschouwd)	Aanwezig maar in lichte mate (weinig aandrang om gehoor te geven aan de wanen, niet veel hinder van wanen)	Aanwezig en matig (enige aandrang om gehoor te geven aan de wanen of heeft enige hinder van de wanen)	Aanwezig en ernstig (sterke aandrang om gehoor te geven aan de wanen of heeft veel hinder van de wanen)
III Gedesorganiseerde spraak	Afwezig	Twijfelachtig (Ernst of duur niet voldoende om als desorganisatie te worden beschouwd)	Aanwezig maar licht (enige moeite met volgen van de gesproken taal)	Aanwezig en matig (de gesproken taal is vaak moeilijk te volgen)	Aanwezig en ernstig (de gesproken taal is bijna niet te volgen)
IV Abnormale psychomotoriek	Afwezig	Twijfelachtig (Ernst of duur niet voldoende om als abnormale psychomotoriek te worden beschouwd)	Aanwezig, maar licht (af en toe abnormale of bizarre psychomotoriek of katatonie)	Aanwezig en matig (frequent abnormale of bizarre psychomotoriek of katatonie)	Aanwezig en ernstig (abnormale of bizarre psychomotoriek of katatonie bijna constant aanwezig)
V Negatieve Symptomen (affectieve vervlakking of initiatiefverlies	Afwezig	Twijfelachtige vermindering van mimiek, prosodie, gestiek of eigen initiatief in het gedrag	Aanwezige, maar lichte vermindering van mimiek, prosodie, gestiek of eigen initiatief in het gedrag	Aanwezige en matige vermindering in mimiek, prosodie, gestiek of eigen initiatief in het gedrag	Aanwezige en ernstige vermindering in mimiek, prosodie, gestiek of eigen initiatief in het gedrag



VI Cognitieve beperkingen	Afwezig	Twijfelachtig (cognitief functioneren wijkt niet duidelijk af van wat kan worden verwacht gezien de leeftijd en SES; d.w.z. minder dan 0,5 SD van gemiddelde)	Aanwezig maar licht (enige achteruitgang in het cognitieve functioneren; slechter dan verwacht gezien de leeftijd en SES; 0,5-1 SD onder het gemiddelde)	Aanwezig en matig (duidelijke achteruitgang in het cognitieve functioneren; slechter dan verwacht gezien de leeftijd en SES; 1-2 SD onder het gemiddelde)	Aanwezig en ernstig (ernstige achteruitgang in het cognitieve functioneren; slechter dan verwacht gezien de leeftijd en SES; > 2 SD onder het gemiddelde)
VII Depressiviteit	Afwezig	Twijfelachtig (voelt zich soms verdrietig, somber, gedeprimeerd of hopeloos; maakt zich wel zorgen over het idee dat hij/zij iemand in de steek heeft gelaten of gefaald te hebben, maar niet op een gepreoccupeerde manier)	Aanwezig maar licht (frequente perioden waarin hij/zij zich erg verdrietig, somber, matig gedeprimeerd of hopeloos voelt; maakt zich op een enigszins gepreoccupeerde manier zorgen over het idee dat hij/zij iemand in de steek heeft gelaten of gefaald heeft)	Aanwezig, matig ernstig (frequente perioden van diepe depressiviteit of hopeloosheid; gepreoccupeerd bezig met schuld, dingen verkeerd te hebben gedaan)	Aanwezig en ernstig (dagelijks diepe depressiviteit of hopeloosheid; schuldwanen of onredelijke zelfverwijten, die duidelijk niet in verhouding staan tot de omstandigheden)
VIII Manie	Afwezig	Twijfelachtig (af en toe verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming of enige rusteloosheid)	Aanwezig, maar licht (frequente perioden met een iets verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming of rusteloosheid)	Aanwezig en matig (frequente perioden van een sterk verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming, of rusteloosheid)	Aanwezig en ernstig (dagelijks een sterk verhoogde, expansieve of prikkelbare stemming, of rusteloosheid)



Referenties – Hoofdstuk 5

- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. (1992) Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research* 6; 201-208. (Abstract)
- Addington D, Addington J & Maticka-Tyndale E (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *British Journal of Psychiatry*, 163 (suppl. 22), 39–44.
- Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research* 2012; 139(1-3):116-128.
- Amador, X. (2007). I am not sick, I do not need help: How to help someone with mental illness accept treatment. S.I.: Vida.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Aug;49(8):615-23.
- APA (American Psychiatric Association). (2013). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen* (DSM-5). Amsterdam, Boom.
- Archie S, Gy+Âm+Ârey K. First episode psychosis, substance abuse and prognosis: A systematic review. *Current Psychiatry Reviews* 2009; 5(3):153-163.
- Braehler C, Valiquette L, Holowka D, Malla AK, Joober R, Ciampi A et al. Childhood trauma and dissociation in first-episode psychosis, chronic schizophrenia and community controls. *Psychiatry Research* 2013; 210(1):36-42.
- Buchy L, Bodnar M, Malla A, Joober R, Lepage M. A 12-month outcome study of insight and symptom change in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2010; 4(1):79-88.
- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. (2009) Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. Mar;35(2):383-402. doi: 10.1093/schbul/sbn135. Epub 2008 Nov 14.
- Cahn W, GROUP onderzoekers. (zonder jaar). Diagnostiek protocol voor non-affectieve eerste psychose. http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/GGz/GROUP_diagnostiek_protocol_voor_nonaffectieve_eerste_psychose.pdf
- Capdevielle D, Norton J, Jaussent I, PrudGÇÖhomme C, Raffard Sp, Gelly F et al. A multi-dimensional approach to insight and its evolution in first-episode psychosis: A 1-year outcome naturalistic study. *Psychiatry Research* 2013; 210(3):835-841.
- Chan TCW, Chang WC, Hui CLM, Chan SKW, Lee EHM, Chen EYH. Rate and predictors of disengagement from a 2-year early intervention program for psychosis in Hong Kong. *Schizophrenia Research* 2014; 153(1-3):204-208
- Crumlish N, Whitty P, Kamali M, Clarke M, Browne S, McTigue O et al. Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in FIRST-EPISODE schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(6):449-455.
- Czobor P+, Volavka J, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS et al. Insight and hostility as predictors and correlates of nonadherence in the European First Episode Schizophrenia Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2013; 33(2):258-261.



- de Haan L, van Amelsvoort T, Dingemans P, Linszen D. Risk factors for medication non-adherence in patients with first episode schizophrenia and related disorders; A prospective five year follow-up. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(6):264-268.
- Dingemans, P.M.A.J., Linszen, D.H., Lenior, M.E., & Smeets, R.M. (1995). Component structure of the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRSE). *Psychopharmacology*, 122(3), 263-267.
- Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Bentall RP, Haddock G, Lewis SW. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(1):81-86.
- Faber G, Smid HG, Van Gool AR, Wunderink L, van den Bosch RJ, Wiersma D. Continued cannabis use and outcome in first-episode psychosis: data from a randomized, open-label, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(5):632-638.
- Gearing RE, Mian I, Sholonsky A, Barber J, Nicholas D, Lewis R et al. Developing a risk-model of time to first-relapse for children and adolescents with a psychotic disorder. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197(1):6-14
- Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez C, Mosquera F, Arrasate M, Vieta E. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(2):242-247
- Hides L, Dawe S, Kavanaugh DJ, Young RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis: Prospective study. *The British Journal of Psychiatry* 2006.
- Haro, J.M., Kamath, S.A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., et al. (2003). The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 107(Suppl. 416), 16-23.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005; 187:9-20.
- Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24(11, Suppl 4):81-90.
- Hui CLM, Tang JYM, Leung CM, Wong GHY, Chang WC, Chan SKW et al. A 3-year retrospective cohort study of predictors of relapse in first-episode psychosis in Hong Kong. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2013; 47(8):746-753.
- Kamali M, Kelly BD, Clarke M, Browne S, Gervin M, Kinsella A et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *European Psychiatry* 2006; 21(1):29-33.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* 13 (2): 261–76. doi:10.1093/schbul/13.2.261. PMID 3616518.
- Kay SR1, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res.* 1988 Jan;23(1):99-110.
- Lambert M, Conus P, Cotton S, Robinson J, McGorry PD, Schimmelmann BG. Prevalence, predictors, and consequences of long-term refusal of antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010; 30(5):565-572.
- Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S et al. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with FIRST-EPIISODE psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(2):141-148.
- Le Quach P, Mors O, Christensen TO, Krarup G, Jorgensen P, Bertelsen M et al. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. *Early Intervention in Psychiatry* 2009; 3(1):66-74.



- Lecomte T, Spidel A, Leclerc C, MacEwan GW, Greaves C, Bentall RP. Predictors and profiles of treatment non-adherence and engagement in services problems in early psychosis. *Schizophrenia Research* 2008; 102(1-3):295-302.
- Lopez-Morinigo JD, Ramos-Ríos RN, David AS, Dutta R. Insight in schizophrenia and risk of suicide: A systematic update. *Comprehensive Psychiatry* 2012; 53(4):313-322.
- Miller R, Ream G, McCormack J, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Robinson D. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 113(2-3):138-144.
- Mufic AK, Karlovic D, Jagodic T, Kostanjsak L, Katinic Ko, Vidrih B. Substance abuse in patients hospitalized with first-episode psychosis. *Alcoholism: Journal on Alcoholism and Related Addictions* 2009; 45(1):17-25
- Muller MJ, Muller KM, Fellgiebel A. (2006) Detection of depression in acute schizophrenia: sensitivity and specificity of 2 standard observer rating scales. *Canadian Journal of Psychiatry* 51(6): 387-92. (Abstract)
- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ 3rd, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry* 165: 203-213.
- O'Connor JA, Wiffen B, DiForti M, Ferraro L, Joseph C, Kolliakou A et al. Neuropsychological, clinical and cognitive insight predictors of outcome in a first episode psychosis study. *Schizophrenia Research* 2013; 149(1-3):70-76.
- Overall, J. E. (1988). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): Recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacology bulletin*, 24, 909-923.
- Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: A randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(1):106-113.
- Rabinovitch M, Bécharde-Evans L, Schmitz N, Joober R, Malla A. Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first episode psychosis. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie* 2009; 54(1):28-35.
- Saeedi H, Addington J, Addington D. The association of insight with psychotic symptoms, depression, and cognition in early psychosis: a 3-year follow-up. *Schizophr Res* 2007; 89(1-3):123-128.
- Schimmelmann BG, Conus P, Schacht M, McGorry P, Lambert M. Predictors of Service Disengagement in First-Admitted Adolescents With Psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2006; 45(8):990-999.
- Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczynski F, Frank E, Kupfer D, McGorry P. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry*. 2013 Apr;202(4):243-5. doi: 10.1192/bjp.bp.112.110858.
- Stone JM, Fisher HL, Major B, Chisholm B, Woolley J, Lawrence J et al. Cannabis use and first-episode psychosis: Relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation. *Psychological Medicine* 2014; 44(3):499-506.
- Stowkowy J, Addington D, Liu L, Hollowell B, Addington J. Predictors of disengagement from treatment in an early psychosis program. *Schizophrenia Research* 2012; 136(1-3):7-12.



- Tarricone I, Boydell J, Panigada S, Allegri F, Marcacci T, Minenna MG et al. The impact of substance use at psychosis onset on First Episode Psychosis course: Results from a 1 year follow-up study in Bologna. *Schizophrenia Research* 2014; 153(1-3):60-63.
- Tielens, J. (2012) In gesprek met psychose. De Tijdstroom Utrecht.
- Üstün, T. B., Chatterji, S., Bickenbach, J., Kostanjsek, N., & Schneider, M. (2003). The International Classification of Functioning, Disability and Health: A new tool for understanding disability and health. *Disability and Rehabilitation*, 25, 565–571.
- Van Alphen, C., Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R. ... Van Wel, T. (2012). Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie. Utrecht: De Tijdstroom.
- Van den Berg, D.P.G, Paul A. J. M. de Bont, P.A.J.M., van der Vleugel B.M., de Roos, C., de Jongh, A., Van Minnen, A., van der Gaag, M. (2015). Prolonged Exposure vs Eye Movement Desensitization and Reprocessing vs Waiting List for Posttraumatic Stress Disorder in Patients With a Psychotic Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(3):259-267.
- Van Os, J. & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 2009, 347, 9690, 635-645.
- Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, Van Os J, Bentall RP. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin* 2012; 38:661-671.
- Veling, W., Van der Wal, M., Jansen, S., Van Weeghel, J. & Linszen, D. (Red.) (2012). *Handboek vroege psychose*. Amsterdam, SWP.
- Viinamäki, H., Tanskanen, A., Honkalampi, K., Koivumäki-Honkanen, H., Haatainen, K., Kaustio, O., & Hintikka, J. (2004). Is the Beck Depression Inventory suitable for screening major depression in different phases of the disease? *Nordic Journal of Psychiatry*, 58(1), 49-53.
- Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Substance misuse in FIRST-EPIISODE psychosis: 15-month prospective follow-up study. *The British Journal of Psychiatry* 2006; 189(3):229-234.
- Wiersma D, Visser E, Bahler M, Bruggeman R, Delespaul PA, Van de Gaag M, De Haan L, Keet IPM, Nijssen Y, Van Os J, Pijnenborg GHM, Slooff C, Swildens W, De Vos AE, Van
- Weeghel J, Wunderink L, Mulder CL. Functionele remissie bij mensen met een ernstige psychiatrische aandoening; psychometrische eigenschappen van een nieuw ROM instrument. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2015;57(6): 395-404.
- World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435.



6 Farmacotherapie

6.1 Inleiding hoofdstuk

Een belangrijk onderdeel van de eerste psychose behandeling is farmacotherapie met antipsychotica. Antipsychotica kunnen kalmerend werken, patiënten worden beter aanspreekbaar en hallucinaties en wanen nemen in ernst af. Behandeling met antipsychotica dient altijd aangeboden te worden naast andere behandelvormen.

Doelen van behandeling met antipsychotica zijn: symptoomreductie en verminderen/voorkomen van kans op psychotische terugval. Maar welk antipsychoticum dan, hoe hoog gedoseerd, en voor hoe lang? Dit hoofdstuk tracht te helpen bij de keuze welk antipsychoticum, in welke dosering, voor hoe lang het beste voorgeschreven kan worden, zoveel mogelijk passend bij de patiënt. Bij een aantal patiënten zal de medicatie na verloop van tijd afgebouwd kunnen worden, anderen zullen zeer langdurig medicatie moeten blijven gebruiken. De eerste ervaring met medicatie is dan van groot belang.

Antipsychotica hebben bijwerkingen; dit gecombineerd met de vaak blijvende functionele beperkingen ondanks medicatiegebruik, maar ook door beperkt ziekte inzicht bij een deel van de patiënten maakt dat een groot aantal patiënten stopt met de medicatie (Vorugantie e.a. 2008, Byerli e.a. 2007). Van begin af aan zal samen met de patiënt afgewogen moeten worden wat de voordelen en nadelen zijn van medicatie. Het is van groot belang om rekening te houden met effecten die de patiënt nastreeft en met de mate waarin patiënt bijwerkingen acceptabel vindt. Besluiten rondom de behandeling met antipsychotica moeten zoveel mogelijk samen worden genomen.

Uitgangsvragen:

1. Wat is de effectiviteit van verschillende anti-psychotische middelen, vergeleken met alternatieve interventies en strategieën (placebo, wachtlijst)? (in 6.2)
2. In hoeverre dient de dosering en duur van toepassen van medicatie ter preventie van terugval anders te zijn voor mensen met een eerste psychose in vergelijking tot andere ziektestadia? (in 6.2)
3. Wat is het bijwerkingenprofiel van verschillende antipsychotische middelen en andere farmacologische interventies, vergeleken bij alternatieve interventies en strategieën (placebo, wachtlijst, CAU) en wat zijn de verschillen in bijwerkingen voor verschillende subgroepen (ziekestadia, patiëntprofiel)? (in 6.3)

6.2 Effectiviteit, dosering en duur van medicamenteuze behandeling

6.2.1 Inleiding

Alle antipsychotica hebben hun werking op psychose door de transmissie van de neurotransmitter dopamine te beïnvloeden, in het bijzonder door de dopamine-2 receptoren te blokkeren. De dopamine hypothese verklaart de samenhang tussen psychose en dopamine als volgt: tijdens een psychose is de dopamine transmissie verstoord, waardoor er meer en langduriger dopamine vrijkomt tijdens het ervaren van, op zich normale, stress. Hierdoor wordt aan normale stimuli een abnormale betekenis toegekend, hetgeen samen kan hangen met verstoorde waarneming. Om de veranderde waarneming en betekenisgeving te verklaren kunnen wanen ontstaan. Alle huidige geregistreerde antipsychotica zijn dopamine antagonisten. Het dempen van de dopamine overdracht lijkt van belang voor het verminderen van wanen en hallucinaties. Het antipsychotische effect hangt voornamelijk samen met het blokkeren van de dopamine-D2-receptor. Het dopaminesysteem projecteert naar o.a. de limbische structuren. Veranderingen in dit gebied lijken samen te hangen met het kunnen beleven van emoties en het



ervaren van beloning en straf. Mesocorticale banen, eindigend in de frontale cortex, zijn hier nauw mee verbonden en blokkade hierin kan leiden tot verergering van negatieve symptomen, zoals initiatieverlies. Bij verergering van negatieve symptomen door medicatie spreekt men van secundaire negatieve symptomen. De parkinsonachtige verschijnselen en andere bewegingsstoornissen, die vaak als bijwerking bij antipsychotica voorkomen, worden veroorzaakt door de blokkade van dopamine transmissie in het nigrostriatale dopamine systeem, dat loopt vanuit de substantia nigra en naar het dorsolaterale deel van het striatum projecteert.

Dopamine geeft ook een remming van de afgifte van prolactine in de tubero-infundibulaire systemen. Remmen van dopamine transmissie kan leiden tot verhoogd prolactine en daarbij behorende seksuele functiestoornissen. Andere hinderlijke bijwerkingen van antipsychotica zijn gewichtstoename en sedatie. Deze worden veroorzaakt doordat antipsychotica niet alleen affiniteit hebben voor dopamine receptoren, maar ook andere neurotransmitters kunnen beïnvloeden, zoals histamine en serotonine.

De laatste jaren wordt ook onderzoek gedaan naar effecten van andere soorten medicatie, die het effect van antipsychotica kunnen versterken of bijwerkingen kunnen verminderen. Er zijn aanwijzingen dat ontstekingsprocessen een rol spelen bij psychiatrische stoornissen, ook bij psychose. Het toevoegen van een ontstekingsremmer (zoals een NSAID) aan een antipsychoticum zou daarom misschien het effect op symptomen van psychose kunnen versterken (Sommer et al., 2014). Neuro-actieve steroïden (pregnenolone) worden gesuggereerd als aanvullende behandeling om cognitieve en negatieve symptomen bij psychose te verminderen (Marx et al., 2011). Een andere hypothese over psychose is dat aanvullende behandeling met meervoudig onverzadigde vetzuren effectief zouden kunnen zijn, omdat ze neuroprotectief zouden zijn en er aanwijzingen zijn dat bij schizofrenie het vetzuur metabolisme verstoord zou zijn (Amminger et al., 2010).

Gewichtstoename is voor veel patiënten een reden om met antipsychotica te stoppen. Middelen die bij type II diabetes worden ingezet (met name metformine) en maagzuurremmers (zoals ranitidine) zouden kunnen helpen bij gewichtstoename.

6.2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Er is op 9 februari 2015 een zoekstrategie uitgezet (zie bijlage 6.A) naar systematische reviews en RCT's over medicamenteuze interventies voor mensen met een vroege psychose (uitgangsvragen 1 en 2). Er is in wetenschappelijke databases gezocht vanaf 2012, aangezien de richtlijnen van NICE over schizofrenie en psychose bij kinderen en bij volwassenen (uit respectievelijk 2013 en 2014) als basis genomen worden. De criteria voor de selectie van de artikelen die uit deze zoekstrategie voortkwamen staan beschreven in het review protocol (zie bijlage 6.B). De resultaten van de review worden beschrijvend weergegeven.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

In totaal zijn er met de zoekstrategie 51 systematische reviews gevonden vanaf 2012; in PubMed 38, in PsycInfo 2, in de Cochrane database voor systematische reviews 8 en in CINAHL 3 artikelen. Vervolgens werden 9 dubbele artikelen verwijderd, er bleven daardoor 42 titels over. Uit deze 42 artikelen kwamen 12 artikelen door de eerste selectie heen; de overige 30 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: geen medicamenteuze interventie of niet de juiste patiëntengroep.

Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. Elf van de 12 systematische reviews gingen over antipsychotica en één over ontstekingsremmers. Van de elf reviews over antipsychotica werden er vijf geëxcludeerd (AIAqueel et al., 2012; Freudenreich & McEvoy, 2012; Schimmelmann et al., 2013;



Schneider et al., 2014; Taylor et al., 2012) omdat deze wat betreft de inhoud en reikwijdte onder de overige zes reviews zouden moeten vallen. De zes andere systematische reviews over antipsychotica kwamen het best met de criteria uit het review protocol overeen en beschreven zo breed mogelijk de gewenste en ongewenste effecten van de eerste en tweede generatie antipsychotica (Haddad et al., 2012; Zhang et al., 2013; Kumar et al., 2013; De Hert et al., 2012; Taylor et al., 2013; Essali et al., 2012). Twee van de zes werden geëxcludeerd omdat de patiëntenpopulatie afweek (De Hert et al., 2012; Essali et al., 2012), één omdat de interventie afweek (geen orale maar injecteerbare antipsychotica, Taylor et al., 2013). De overige drie systematische reviews hadden geen studies opgenomen die recenter waren dan de studies in de twee NICE-richtlijnen (Haddad et al., 2012; Zhang et al., 2013; Kumar et al., 2013), waardoor ook deze systematische reviews afvielen. Sommige reviews hadden wel wat meer studies in de zoekperiode die overeenkwam met die van de NICE-richtlijnen, echter dit had overwegend te maken met iets andere selectiecriteria, zoals t.a.v. het onderzoeksdesign van de individuele studies (open label studies). Voor een samenvatting van de evidentie over antipsychotica bij vroege psychose worden de NICE-richtlijnen daarom als uitgangspunt genomen.

Daarnaast werd er een systematische review gevonden over ontstekingsremmers (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Nitta et al., 2013). Er werd geen systematische review gevonden over add-on medicatie (visolie, bètablokkers en andere add-on medicatie). Voor deze middelen werd gekeken of er RCT's beschikbaar waren. In totaal zijn er met de zoekstrategie 218 RCT's gevonden vanaf 2012; in PubMed 109, in PsycInfo 54, in de Cochrane database 47 en in CINAHL 8 artikelen. Vervolgens werden 85 dubbele artikelen verwijderd, er bleven daardoor 133 titels over. Uit deze 133 artikelen kwamen 8 artikelen over add-on medicatie door de eerste selectie heen; de overige 125 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: geen add-on medicamenteuze interventie en niet de juiste patiëntengroep.

Van de 8 geïnccludeerde artikelen rapporteerde één onderzoek over visolie (Emsley et al., 2014). In de overige studies werd de toevoeging van een middel aan antipsychotica onderzocht, overwegend om de bijwerkingen van antipsychotica te beperken. Twee RCT's onderzochten antibiotica als toevoeging bij antipsychotica (Chaudhry et al., 2012; Fekadu et al., 2013), twee het glucose verlagende middel metformine (Wang et al., 2012; Wu et al., 2012), een studie onderzocht de toevoeging van melatonine (Modabbernia et al., 2014), een de maagzuurremmers ranitidine (Ranjbar et al., 2013) en een de aanvulling met de steroïde pregnenolone (Ritsner et al., 2014). Er werd geen enkele studie over een aanvulling met bètablokkers aan antipsychotica gevonden. Overigens, voor deze middelen kunnen ook RCT's uit de periode vóór 2012 gepubliceerd zijn, maar deze zijn niet meegenomen in de zoekstrategie en in de wetenschappelijke onderbouwing, waardoor de hoeveelheid evidentie beperkt is tot recente literatuur.

Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. Van de 8 artikelen viel er één over antibiotica af omdat deze geen primaire data gepresenteerd werden (het betrof een studieprotocol (Fekadu et al., 2013). Een andere studie betrof geen aanvulling op antipsychotica, maar vervanging door visolie na discontinuatie van antipsychotica (Emsley et al., 2014). Deze studie werd toch geïnccludeerd. In de 7 geïnccludeerde studies werd overwegend de toevoeging van een middel aan antipsychotica onderzocht om de bijwerkingen van antipsychotica te beperken.

Resultaten

Een overzicht van de studiekenmerken staat in Tabel 6a.



Antipsychotica

Voor de resultaten voor antipsychotica bij vroege psychose wordt uitgegaan van de evidentie zoals deze is samengevat in de NICE richtlijn voor kinderen en jongeren (2013, zie <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence>) en de NICE richtlijn voor volwassenen (2014, zie <http://www.nice.org.uk/guidance/cg155/evidence>). Resultaten van deze NICE richtlijnen worden geëxtrapoleerd waar het studies over patiënten met vroege psychose betreft.

NICE richtlijn voor kinderen en jongeren (2013)

Het review protocol naar de effecten van een initiële behandeling met antipsychotica bij een eerste psychotische episode is te vinden in tabel 47 op pagina 217 van de betreffende NICE richtlijn voor kinderen en jongeren. Uit de zoekstrategie die in 2012 voor het laatst plaatsvond kwamen 9 studies met in totaal 1.674 patiënten naar voren: ARANGO2009 (Arango et al., 2009; Robles et al., 2011), BERGER2008 (Berger et al., 2008), LIEBERMAN2003 (Lieberman et al., 2003; Green et al., 2006), MCEVOY2007 (McEvoy et al., 2007; Keefe et al., 2007; Patel et al., 2009; Perkins et al., 2008), ROBINSON2006 (Robinson et al., 2006; Sevy et al., 2011), SCHOOLER2005 (Schooler et al., 2005; Emsley et al., 2007), SIKICH2008 (Sikich et al., 2008; Findling et al., 2010; Frazier et al., 2007; McClellan et al., 2007), SWADI2010 (Swadi et al., 2010), en VANBRUGGEN2003 (Van Bruggen et al., 2003). De studiekenmerken staan in tabel 48 op pagina 221 van de betreffende richtlijn. De doelgroep van de NICE-richtlijn was 18 jaar of jonger, maar in 8 van deze 9 studies zaten patiënten met een gemiddelde leeftijd van 25 jaar of jonger. In de RCT's werden de volgende middelen direct met elkaar vergeleken op hun relatieve effectiviteit: olanzapine, quetiapine, risperidone en haloperidol.

De resultaten worden in tabel 49 (op pagina 225) en verder per vergelijking en per uitkomst gepresenteerd. In appendix 14c zijn de meta-analyses in forest plots opgenomen. In de NICE richtlijn (2013) wordt de evidentie voor een initiële antipsychotica behandeling bij kinderen en jongeren bij een eerste psychotische episode als volgt samengevat (pagina 244). De evidentie suggereert minimale verschillen in efficacy tussen individuele antipsychotica en tussen de doseringen. Tussen de individuele middelen werden wel verschillen gevonden in bijwerkingen. Olanzapine leidde tot significant meer gewichtstoename en een hogere BMI in directe vergelijking met de andere antipsychotica (quetiapine, risperidone en haloperidol), en dit verschil kan matig tot groot genoemd worden.

Tabel 6a Studiekenmerken medicamenteuze behandeling bij vroege psychose

Studie ID + land	N	Interventies	FU/Uitkomsten
Verschillen tussen antipsychotica			
NICE2013	N=1.674	Directe vergelijkingen 1 ^e en 2 ^e generatie AP	Effectiviteit en bijwerkingen
NICE2014	N=1.801	Directe vergelijkingen 1 ^e en 2 ^e generatie AP	Effectiviteit en bijwerkingen
NSAIDs en minocycline als aanvulling bij antipsychotica			
Müller2010 Duitsland	N=49 FEP (<2 yrs)	amisulpride (SGA) (200-1000 mg) + celecoxib (400 mg) vs amisulpride (SGA)(200-1000 mg) + placebo	6 weken post-treatment: PANSS positieve, negatieve en totale scores
Chaudhry2012 Pakistan (80%)	N=144 Early psychosis	TAU (antipsychotica) + minocycline (200 mg/d) vs	52 weken post-treatment



Brazilië (20%)	(<5 yrs)	TAU (antipsychotica) + placebo	PANSS positieve, negatieve and totale scores, CGI, GAF, bijwerkingen, dropout
Visolie bij antipsychotica discontinuatie			
Emsley2014 Zuid-Afrika	N=33 FEP (2-3 yrs stable on AP injection)	Not add-on but instead of AP. omega-3 polyunsaturated fatty acids and a metabolic antioxidant alpha-lipoic acid (ω-3 PUFAs + α-LA) vs placebo	Maximaal 2 jaar: Terugval, tijd tot terugval, ernst van de symptomen
Metformine als aanvulling bij antipsychotica			
Wu2012 China	N=84 FES (<1 yr)	Antipsychotics (clozapine, olanzapine, risperidone, of sulpiride) + metformin (1000 mg/d) vs Antipsychotica (clozapine, olanzapine, risperidone, of sulpiride) + placebo	26 weken post-treatment: Bijwerkingen van antipsychotica (gewicht, BMI, amenorrhea) PANSS score, discontinuatie, en andere bijwerkingen.
WANG2012 China	N=72 FES (<1 yr treatment)	Antipsychotica (clozapine, olanzapine, risperidone, of sulpiride) + metformin (1000 mg/d) vs Antipsychotica (clozapine, olanzapine, risperidone, of sulpiride) + placebo	12 weken post-treatment: Bijwerkingen van antipsychotica (gewicht, BMI) PANSS score, discontinuatie, en andere bijwerkingen.
Melatonine als aanvulling bij antipsychotica			
Modabbernia2014 Iran	N=48 FES	Olanzapine + melatonine (3 mg/d) vs Olanzapine + placebo	8 weken post-treatment: Gewicht, BMI, buikomvang, PANSS score, bijwerkingen
Ranitidine als aanvulling bij antipsychotica			
Ranjbar2013 Iran	N=52 FES	Olanzapine + ranitidine (600 mg/d) vs olanzapine + placebo	16 weken post-treatment: BMI
Pregnenolone als aanvulling bij antipsychotica			
Ritsner2014 Israël	N=60 ROS (<5 yr)	Antipsychotica + pregnenolone vs antipsychotica + placebo	8 weken post-treatment: Negatieve symptomen (PANSS)

FEP = Eerste psychotische episode

FES = Eerste episode schizofrenie

ROS = Recente onset van Schizofrenie

In het algemeen werd de bewijskracht voor antipsychotica als initiële behandeling bij kinderen en jongeren beoordeeld als laag tot zeer laag als gevolg van onnauwkeurigheid, een groot risico van publicatie bias, een lage interne validiteit van de geïncludeerde onderzoeken en, waar onderzoeksgegevens werden samengevoegd, enig bewijs voor heterogeniteit. Daarom kunnen geen robuuste conclusies worden getrokken ten aanzien van de relatieve effectiviteit van individuele antipsychotica en verschillende doses antipsychotica bij de initiële behandeling van een vroege psychose.



De NICE richtlijn heeft ook een review gedaan naar (vervolg)behandeling na acute episodes (treatment of subsequent acute episodes). * Uit de zoekstrategie die in 2012 voor het laatst plaatsvond kwamen 13 studies met in totaal 1.524 patiënten naar voren: (AstraZenecaD1441C00112 [AstraZeneca D1441C00112, unpublished], FINDLING2008A [Findling et al., 2008], HAAS2009 [Haas et al., 2009a], HAAS2009B [Haas et al., 2009b], JENSEN2008 [Jensen et al., 2008], KRYZHANOVSKAYA2009B [Kryzhanovskaya et al., 2009], MOZES2006 [Mozes et al., 2006], PAILLERE-MARTINOT1995 [Paillère-Martinot et al., 1995], POOL1976 [Pool et al., 1976], SIKICH2004 [Sikich et al., 2004], SINGH2011 [Singh, J., et al., 2011], XIONG2004/KENNEDY2012 [Kennedy et al., 2007, updated 2012], YAO2003/KENNEDY2012

**Het review protocol naar de effecten van behandeling met antipsychotica bij acute episodes is te vinden in tabel 61 op de pagina's 246-8 van de NICE richtlijn voor kinderen en jongeren.*

De doelgroep van de NICE-richtlijn was 18 jaar of jonger: 11 van de 12 studies betrof patiënten van 18 jaar of jonger die een acute episode van psychose of schizofrenie doormaakten. In de RCT's werden drie groepen met elkaar vergeleken: antipsychotica versus placebo, verschillende antipsychotica met elkaar en verschillende doses van antipsychotica.

De resultaten worden in tabel 63 (p.253), tabel 69 (p. 272) en tabel 82 (p. 287) en verder per vergelijking en per uitkomst gepresenteerd. In appendix 14c en appendix 17c zijn de meta-analyses in forest plots opgenomen. In de NICE richtlijn (2013) wordt de evidentie voor (vervolg)behandeling bij acute episodes bij kinderen en jongeren met een psychose of schizofrenie als volgt samengevat (p. 299). De evidentie suggereert kleine verschillen in efficacy tussen placebo en antipsychotica in het voordeel van de antipsychotica. Verder is er geen evidentie voor verschillen tussen de diverse antipsychotica en zijn er slechts minimale verschillen in de efficacy tussen verschillende doseringen van hetzelfde antipsychoticum. Tussen de individuele middelen werden wel verschillen gevonden in bijwerkingen. De meeste antipsychotica maar met name olanzapine leidden tot significant meer gewichtstoename en een hogere BMI in directe vergelijking met placebo. Bij olanzapine kan dit verschil matig tot groot genoemd worden. Een lagere dosis van een antipsychoticum geeft minder bijwerkingen dan een hogere dosis.

In het algemeen werd de bewijskracht voor antipsychotica voor (vervolg)behandeling na acute episodes bij kinderen en jongeren beoordeeld als laag tot zeer laag als gevolg van het gering aantal patiënten in de studies, een groot risico van publicatie bias en een lage interne validiteit van de geïncludeerde onderzoeken. Daarom kunnen geen robuuste conclusies worden getrokken ten aanzien van de relatieve effectiviteit van individuele antipsychotica en verschillende doses antipsychotica voor (vervolg)behandeling bij acute episodes bij kinderen en jongeren met een psychose of schizofrenie.

De NICE richtlijn heeft ook een review gedaan naar de behandeling met antipsychotica van kinderen en jeugdigen met een psychose of schizofrenie bij wie farmacotherapie van tenminste twee antipsychotica niet voldoende aansloeg.** Hoewel dit naar de letter genomen niet over de eerste psychotische episode gaat is de werkgroep van mening dat ook deze review relevant is voor dit hoofdstuk, aangezien het in de review gaat over kinderen en jongeren met vroege psychose. Uit de zoekstrategie die in 2012 voor het laatst plaatsvond kwamen 3 studies met in totaal 86 patiënten naar voren: KUMRA1996 [Kumra et al., 1996], KUMRA2008A [Kumra et al., 2008a], SHAW2006 [Shaw et al., 2006].

***Het review protocol naar de niet-adequate effecten van de behandeling met antipsychotica bij kinderen en jeugdigen is te vinden in tabel 91 op de pagina's 306-08 van de NICE richtlijn voor kinderen en jeugdigen.*



De studiekenmerken staan in de tabel 92 (p. 310-11) van de betreffende richtlijn. De doelgroep van de NICE-richtlijn was 18 jaar of jonger: in alle drie de studies waren de patiënten 18 jaar of jonger. In twee van deze RCT's werd 'niet-adequate response' op de behandeling gedefinieerd als het blijven voortduren van symptomen nadat ten minste twee antipsychotica in een adequate dosering waren voorgeschreven. Bij de derde studie was er sprake van subjectieve beoordeling.

De resultaten worden in tabel 93 (p.312) per vergelijking en per uitkomst gepresenteerd. In appendix 17c zijn de complete evidentie profielen opgenomen. In de NICE richtlijn (2013) wordt de evidentie bij niet-adequate response op behandeling met antipsychotica bij kinderen en jeugdigen met een psychose of schizofrenie als volgt samengevat (p.315). In vergelijking met andere antipsychotica (met name olanzapine en haloperidol) komt uit de evidentie naar voren dat bij gebruik van clozapine zowel de symptomen als de algemene uitkomsten verbeteren. Omdat er maar zeer weinig data zijn en omdat de evidentie van zeer lage kwaliteit is, kunnen er geen robuuste conclusies worden getrokken over de relatieve efficacy en de veiligheid van antipsychotica bij de behandeling van kinderen en jeugdigen die niet-adequaat op farmacotherapeutische behandeling reageren. Daarom is er in deze NICE richtlijn voor kinderen en jeugdigen ook gekeken naar de review uit de NICE richtlijn naar de behandeling van *volwassenen* met schizofrenie die niet-adequaat op farmacotherapie reageerden (p. 315). Dit betreft 18 RCT's met in totaal 2554 patiënten. In vergelijking met FGA's blijkt clozapine de meest consistente evidentie voor efficacy te hebben voor deze doelgroep. In vergelijking met andere SGA's kan dat nog niet vastgesteld worden.

NICE richtlijn voor volwassenen (2014)

Voor het formuleren van aanbevelingen in de NICE richtlijn voor kinderen en jongeren werd ook gekeken naar de evidentie in de NICE richtlijn voor volwassenen. Het review protocol naar de effecten van een initiële behandeling met antipsychotica bij een eerste psychotische episode is te vinden in tabel 90 op pagina 307 van de NICE richtlijn voor volwassenen. Uit de zoekstrategie die in 2008 voor het laatst plaatsvond kwamen 9 studies met in totaal 1.801 patiënten naar voren: DEHAAN2003 (De Haan et al., 2003), JONES1998 (Jones, 1998), LIEBERMAN2003a (Lieberman et al., 2003a; Lieberman et al., 2003b; Green et al., 2006), MCEVOY2007a (McEvoy et al., 2007a; Keefe et al., 2007), VANNIMWEGEN2008 (Van Nimwegen et al., 2008), EMSLEY1995 (Emsley et al., 1995), LEE2007 (Lee et al., 2007), MOLLER2008 (Möller et al., 2008), en SCHOOLER2005 (Schooler et al., 2005; Emsley et al., 2006; Emsley et al., 2007; Harvey et al., 2005). Omdat onze zoekstrategie in de wetenschappelijke literatuur liep vanaf 2012, is bovendien in de geïnccludeerde systematische reviews en meta-analyses over antipsychotica gezocht naar individuele RCT's over antipsychotica bij volwassenen uit de periode 2008-2012, die niet in de NICE-richtlijn voor volwassenen waren opgenomen. Er werd geen enkele aanvullende studie gevonden.

De studiekenmerken staan in tabel 91 op pagina 309 van de betreffende richtlijn. De doelgroep van de NICE-richtlijn was 18 jaar of ouder. In de RCT's werden de volgende middelen direct met elkaar vergeleken op hun relatieve effectiviteit: olanzapine, quetiapine, risperidone en haloperidol.

Voor elke uitkomst worden de data en de meta-analyse in forest plots gepresenteerd in Appendix 23c van de richtlijn. In de NICE richtlijn (2014) wordt de evidentie voor een initiële antipsychotica behandeling bij volwassenen met een eerste psychotische episode of met vroege schizofrenie als volgt samengevat (pagina 311). De evidentie suggereert geen klinisch significante verschillen in efficacy tussen de onderzochte individuele antipsychotica (olanzapine, quetiapine, risperidone en haloperidol). De studies waren niet goed opgezet om verschillen in bijwerkingen goed te kunnen onderzoeken, maar de metabole en neurologische bijwerkingen die gerapporteerd werden waren consistent met de bijwerkingen die bekend zijn voor elk van deze middelen. [NB: er wordt in deze samenvatting geen uitspraak gedaan over de overall bewijskracht].



Overige (adjuvante) middelen

NSAIDs en minocycline

Er werd één recente systematische review naar de effecten van ontstekingsremmers (NSAIDs) gevonden (Nitta et al., 2013). De zoekstrategie en het samenvatten van de resultaten lijken zorgvuldig te hebben plaatsgevonden, echter het selecteren van mogelijk geschikte studies en het ontbreken van een beoordeling van de methodologische kwaliteit van de individuele studies gaven ruimte voor mogelijke vertekening. De review bevatte 8 dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's naar NSAIDs bij schizofrenie. Slechts één daarvan vond specifiek bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie (Müller et al., 2010). Deze studie vergeleek de COX-2-remmer celecoxib met placebo, als toevoeging bij amisulpride. Celecoxib behoort tot een groep geneesmiddelen die niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID) worden genoemd en tot de specifieke subgroep van de COX-2 remmers. De studiekenmerken van dit onderzoek, en de beoordeling van de kwaliteit van de review is terug te vinden in bijlage 6.C. Als uitkomsten werden psychiatrische symptomen gemeten met behulp van de Positieve en Negatieve Syndrome Scale (PANSS) (totaal score, positieve symptomen, negatieve symptomen). Negenenveertig patiënten met een eerste episode van schizofrenie participeerden in deze Duitse studie. De experimentele groep werd behandeld met amisulpride (200-1000 mg) plus celecoxib (400 mg), en de controle groep met amisulpride (200-1000 mg) plus placebo. Alle resultaten wezen in de richting van gunstigere effecten voor de interventiegroep, met name voor de positieve symptomen, maar de resultaten waren niet statistisch significant (PANSS totaal score: Hedges' g -0.247, 95%CI -0.80 tot 0.30, $p=0.377$ (ns); PANSS positieve score: Hedges' g -0.41, 95%CI -0.96 tot 0.14, $p=0.146$ (ns); PANSS negatieve score: Hedges' g -0.11, (95%CI -0.65 tot 0.44, $p=0.702$ (ns)).

Een onderzoek van Chaudhry et al. (2012) onderzocht het effect van het antibioticum minocycline als aanvulling op gebruikelijke zorg bij vroege psychose. Het onderzoek werd grotendeels in Pakistan uitgevoerd en deels in Brazilië (respectievelijk 80% en 20% van de patiënten), en vond plaats bij patiënten in de eerste 5 jaar van hun diagnose (schizofrenie, psychose of aanverwante diagnose). Het betrof een dubbelblind placebogecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek (RCT). De studiekenmerken van dit onderzoek, en de beoordeling van het risico op vertekening, is terug te vinden in bijlage 6.D. In de experimentele conditie kregen patiënten een jaar lang minocycline bovenop de gebruikelijke zorg. In de controleconditie ontvingen patiënten een placebo bovenop de gebruikelijke zorg. Als gebruikelijke zorg werd antipsychotica genoemd, maar over de feitelijke gebruikelijke zorg werd verder niet gerapporteerd. De primaire uitkomstmaat was de PANSS, waarmee een jaar na de start van de behandeling de negatieve symptomen werden gemeten. Secundaire uitkomstmaten waren de score op de PANSS subschaal voor de positieve symptomen, de PANSS totaalscore, de CGI, de GAF, bijwerkingen en het percentage drop-out. Er deden 144 patiënten aan het onderzoek mee; 71 in de experimentele conditie en 73 in de placebo conditie. Er was een hoge mate van drop-out uit de behandeling (35%), maar deze was gelijk verdeeld over beide groepen. Voor patiënten die uitvielen waren geen follow-up metingen beschikbaar. Omdat er geen imputatie plaatsvond, waren er veel missende waarden en zijn de uiteindelijke patiënten aantallen kleiner (studie beperking). Bovendien werd de gebruikelijke zorg en het soort antipsychotica niet gespecificeerd, terwijl die de uitkomsten van het onderzoek hebben kunnen beïnvloeden. Ook weten we daardoor niet zeker of de gebruikelijke zorg in Pakistan en Brazilië overeenkomt met de gebruikelijke zorg in Nederland (indirectheid van de evidentie). De resultaten suggereren dat de toevoeging van minocycline in de vroege behandeling van schizofrenie gunstige effecten heeft op de negatieve symptomen, vergeleken met de toevoeging van placebo bij gebruikelijke zorg (SMD -0.51, $n=94$, 95% CI -0.92 tot -0.10, een statistisch significant effect van matige grootte, zeer lage bewijskracht). In beide behandelgroepen werden bijwerkingen waargenomen (zoals misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, huidverkleuringen), maar deze verschilden niet tussen de behandelgroepen. Voor alle andere uitkomsten moesten de resultaten per land gepresenteerd worden, omdat de resultaten over de twee landen heen niet consistent waren (imprecisie van de resultaten). De auteurs geven aan dat de landen verschilden in de soort gebruikelijke zorg en in drop-out percentages, hetgeen de verschillen in de resultaten



mogelijk kan verklaren. De experimentele behandeling in Brazilië liet gunstigere resultaten zien voor een aantal uitkomstmaten (PANSS positieve symptomen, PANSS totaal score, en CGI, allen op basis van de gegevens van in totaal 24 patiënten).

Visolie

Een RCT van Emsley et al. (2014) onderzocht het effect van omega-3 vetzuren samen met een antioxidant om terugval te voorkomen. Het onderzoek vond in Zuid-Afrika plaats bij patiënten met een eerste episode schizofrenie die na 2-3 jaar succesvolle antipsychotica behandeling (flexibele doses flupenthixol decanoate), daarmee waren gestopt voor het onderzoek. Het ging in dit geval dus niet om add-on medicatie, maar om een alternatieve behandeling voor antipsychotica. Het betrof een dubbelblind placebogecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek (RCT). De studiekekenmerken van dit onderzoek, en de beoordeling van het risico op vertekening, is terug te vinden in bijlage 6.D. De interventies vonden als volgt plaats. In beide behandelgroepen werd de antipsychotica behandeling geleidelijk afgebouwd in 6 maanden en toen gestopt. Vervolgens werd de experimentele dan wel de controle behandeling aangeboden. In de experimentele conditie kregen patiënten omega-3 vetzuren, ofwel visolie, in combinatie met een metabole antioxidant. In de controle conditie ontvingen patiënten een placebo. De primaire uitkomstmaat betrof het aandeel patiënten met een terugval in de 2 jaar follow-up periode. Als secundaire maat werd gekeken naar de tijd tot terugval, naar veranderingen in psychopathologie (PANSS totaal score, PANSS negatieve symptomen, PANSS positieve symptomen en CGI), naar het sociaal en beroepsmatig functioneren (SOFAS) en naar de kwaliteit van leven (WHOQOL-BREF). Voor het onderzoek moesten 80 patiënten geïnccludeerd worden. Uiteindelijk hebben er 33 patiënten meegedaan, 21 in de experimentele en 12 in de controle conditie. De rekrutering van patiënten werd voortijdig stopgezet vanwege het hoge terugval percentage in beide groepen en de ernst van de terugval. Op geen enkele primaire of secundaire uitkomstmaat konden significante verschillen tussen de experimentele en de controle groep worden aangetoond. Vier patiënten die al in het onderzoek zaten, vielen halverwege uit vanwege een andere reden dan een terugval (1 van de 21 patiënten in de experimentele groep en 3 van de 12 patiënten in de controlegroep). In de experimentele groep had 90% van de patiënten te maken met terugval (19 van de 21) en in de controle groep 75% (9 van de 12 patiënten). Slechts één patiënt in de experimentele groep maakte de twee jaar vol zonder uit te vallen. Wat betreft de tijd tot terugval, deze waren gemiddeld 39.8 (SD 25.4) weken en 38.3 (SD 26.6) weken voor respectievelijk de interventie en de placebogroep.

Kortom, er is geen bewijs dat visolie plus een metabole antioxidant een geschikt alternatief kan zijn voor onderhoudsbehandeling met antipsychotica om terugval te voorkomen. Het discontinueren van reeds gedurende 2 tot 3 jaar gebruikte antipsychotica bij een eerste episode van schizofrenie brengt een heel hoge kans op terugval met zich mee. Hoewel het onderzoek te weinig power had om een klinisch relevant en statistisch significant verschil te kunnen aantonen, waren de resultaten van dien aard dat dit niet uitnodigt tot verder onderzoek, aldus de onderzoekers zelf.

Pregnenolone

Een studie in Israël onderzocht of de steroïde pregnenolone de negatieve symptomen van schizofrenie gunstig kon beïnvloeden (Ritsner et al., 2014). Het onderzoek werd uitgevoerd met 60 ambulante of opgenomen patiënten met een recente episode (< 5 jaar) van schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, die onvoldoende reageerden op antipsychotica reageerden. Het betrof een gerandomiseerd, placebo gecontroleerd dubbelblinde studie van 8 weken. Patiënten kregen ofwel pregnenolone (50 mg/d) ofwel placebo als aanvulling op de antipsychotica (eerste generatie antipsychotica, tweede generatie antipsychotica of een combinatie daarvan). Patiënten mochten ook andere medicatie gebruiken, zoals stemmingsstabilisatoren, benzodiazepines, anti-Parkinson middelen en antidepressiva. De studiekekenmerken van dit onderzoek, en de beoordeling van het risico op vertekening, is terug te vinden in bijlage 6.D. Acht patiënten vielen uit het onderzoek, maar door imputatie van missende waarden konden de resultaten over alle 60 patiënten berekend worden. De resultaten laten zien dat de



toevoeging van pregnenolone de ernst van de negatieve symptomen, gemeten met de PANSS, verminderde bij patiënten met een recente episode van schizofrenie; er werd een significant effect van matige grootte gevonden (SMD -0.76, 95%BI -1.29 tot -0.24). Het effect was sterker bij patiënten die geen stemmingstablatoren gebruikten. Voor de andere uitkomstmaten konden geen verschillen tussen groepen aangetoond worden (PANSS totaal score, PANSS Positieve symptomen, en algemeen functioneren (GAF)). Er was er geen verschil in uitval tussen de groepen (4 patiënten in elke groep). Tot slot werd pregnenolone goed verdragen door patiënten. Het betrof een kleine studie van korte duur met verder weinig methodologische beperkingen.

6.2.3 Conclusies

De effectiviteit van antipsychotica op psychotische symptomen is onomstreden en in dit hoofdstuk niet opnieuw onderzocht.

Verschillen tussen individuele antipsychotica

⊕⊕⊕⊕	<i>Effectiviteit en bijwerkingen</i> Er zijn aanwijzingen dat er minimale tot geen verschillen in effectiviteit zijn tussen antipsychotica. Het is aannemelijk dat er verschillen zijn in bijwerkingen van verschillende antipsychotica. <i>NICE richtlijn 2013; NICE richtlijn 2014</i>
⊕⊕⊕⊕	<i>Effectiviteit en bijwerkingen</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat clozapine bij therapieresistente vroege psychose effectiever is dan andere antipsychotica. <i>NICE richtlijn 2013</i>

NSAIDs en minocycline als aanvulling op antipsychotica

⊕⊕⊕⊕	<i>Positieve symptomen, negatieve symptomen, bijwerkingen.</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de toevoeging van de COX-2-remmer celecoxib als toevoeging bij antipsychotica, in vergelijking met placebo als toevoeging, geen statistisch significante verschillen laat zien in het verminderen van positieve en negatieve symptomen. Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de toevoeging van minocycline aan antipsychotica in de vroege behandeling van schizofrenie een gunstig effect van matige grootte heeft op de negatieve symptomen, vergeleken met de toevoeging van placebo bij gebruikelijke zorg. Er werden geen significante verschillen in bijwerkingen gevonden. <i>Nitta et al., 2013; Müller et al., 2010; Chaudhry et al., 2012</i>
------	--

Visolie na discontinuatie van antipsychotica

⊕⊕⊕⊕	<i>Terugval, tijd tot terugval, positieve symptomen, negatieve symptomen, globale klinisch indruk, sociaal en beroepsmatig functioneren, kwaliteit van leven</i> Een behandeling met visolie plus een metabole antioxidant na discontinuatie van antipsychotica liet, in vergelijking met placebo na discontinuatie, geen statistisch significante verschillen zien in de mate van terugval en tijd tot terugval. Het discontinueren van antipsychotica bij een eerste episode van schizofrenie brengt een heel hoge kans op terugval met zich mee. Deze bevinding is onzeker. <i>Emsley et al., 2014</i>
------	--



Bètablokkers als aanvulling op antipsychotica

	Vanwege het ontbreken van wetenschappelijke evidentie kan geen conclusie getrokken worden over de toevoeging van bètablokkers aan antipsychotica om de efficacy te verbeteren of de bijwerkingen te verminderen.
--	--

Pregnenolone als aanvulling op antipsychotica

⊕○○○	<i>PANSS Negatieve symptomen, PANSS positieve symptomen, PANSS totaal score, globaal functioneren, bijwerkingen, dropout</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat kortdurende behandeling met de steroïde pregnenolone als aanvulling op antipsychotica, in vergelijking met de toevoeging van placebo, matige gunstige effecten heeft op de negatieve symptomen van patiënten met een recente episode van schizofrenie, die suboptimaal op antipsychotica reageerden. Er werden geen significante verschillen tussen pregnenolone en placebo gevonden voor positieve symptomen, de totaalscore op de PANSS, het globaal functioneren op dropout. Pregnenolone werd goed verdragen. <i>Ritsner et al., 2014</i>
------	---

6.2.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van verschillende anti-psychotische middelen. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

6.2.5 Van bewijs naar aanbeveling

Uitgangsvraag 1

- Wat is de effectiviteit van verschillende anti-psychotische middelen, vergeleken bij alternatieve interventies en strategieën (placebo, wachtlijst)?

De resultaten van de recente NICE guidelines voor kinderen en jongeren (2013) en volwassenen (2014) met psychose zijn nog actueel, aangezien er in een search naar literatuur na 2012 geen aanvullende studies werden gevonden over effectiviteit van antipsychotica bij vroege psychose. Er is weinig onderzoek verricht bij vroege psychose waarbij antipsychotica werden vergeleken met placebo. Wel is er een aantal studies dat effectiviteit van antipsychotica onderling met elkaar vergelijkt. Ook daarvoor geldt dat de bewijskracht niet zo groot is. De beschikbare evidentie laat zien dat antipsychotica effectief zijn bij het bestrijden van psychotische symptomen, en dat tussen antipsychotica geen noemenswaardige verschillen zijn in effectiviteit. Een uitzondering is mogelijk clozapine. Er zijn een paar kleine studies die het effect van clozapine bij kinderen en jongeren met therapieresistente psychose hebben onderzocht. Deze waren te klein om goede conclusies te kunnen trekken, maar de resultaten wezen in dezelfde richting als bij volwassenen met langer bestaande psychose: clozapine had een beter effect dan andere antipsychotica bij patiënten die niet goed hadden gereageerd op medicamenteuze behandeling. Hoewel er naar de toepassing van clozapine bij (therapieresistente) vroege psychose dus meer onderzoek nodig is, is de werkgroep van mening dat er voldoende reden is om het ook bij deze groep in te zetten als twee andere antipsychotica niet genoeg effect hebben gehad.



Met betrekking tot aanvullende medicatie bij psychose zijn er zeer beperkte aanwijzingen te zijn dat NSAID's en antibiotica evenals pregnolone aanvullend aan een antipsychoticum een gunstig effect kunnen hebben op de negatieve symptomen.

Toevoeging van visolie gaf geen gunstig effect. Er zijn uiterst beperkte aanwijzingen dat Melatonine een gunstig effect heeft op algemene symptomen van een psychose, mogelijk samenhangend met een verbeterde slaap. Daar de effectiviteit per middel niet sterk verschilt, zal de keuze voor een middel op een andere manier gemaakt moeten worden. Alhoewel in de praktijk vaak ervaring van behandelaar (of gewoontes binnen een instelling) een rol speelt bij de keuze van antipsychotica, is dit niet de juiste weg. Bekendheid met een antipsychoticum bij een familielid met bijbehorende positieve (of negatieve ervaringen) kan meegewogen worden in het maken van de keuze van het antipsychoticum. Het bijwerkingen profiel van de diverse antipsychotica verschilt. Dit zou leidend moeten zijn voor de behandelaar in gesprek met de patiënt om een keuze te maken voor een bepaald antipsychoticum. Waar altijd rekening gehouden moet worden met bijwerkingen, geldt dat de impact van metabole en cardiovasculaire risico's bij jongeren groter kan zijn: zij zijn mogelijk extra gevoelig voor snelle gewichtstoename, en ongunstige cardiovasculaire verstoringen (refs).

Ook de wijze van toediening en inschatting of een depot of acute medicatie nodig zal zijn zou een rol moeten spelen bij de start. Uit systematische reviews van RCT's blijkt dat depotpreparaten niet beter werken dan orale medicatie wat betreft therapietrouw en terugvalpreventie (Leucht et al 2011; Kishimoto et al 2014). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat er een onderschatting van het effect kan zijn omdat aan RCT's beter gemotiveerde patiënten deelnemen. Deze bias speelt niet in observationeel onderzoek. In een grote Finse observationele studie onder patiënten met een eerst psychose (n=2588) was met een depot het risico op stoppen met de medicatie 59% lager gedurende een follow-up van maximaal 7 jaar, en het risico op heropname 36% minder in 2 jaar (Tiihonen et al 2006). Deze bevindingen zijn in deze doelgroep bevestigd in een RCT (n=83), waarbij een depot vergeleken met oraal leidde tot 5% resp 33% terugval, en onder depot een 4 maal kleinere kans op opname (Nuechterlein 2013). De conclusie is dat een depot voor vroege psychose een goede behandeloptie is, zeker bij patiënten met een minder goede therapietrouw, bijvoorbeeld indien samenhangend met cognitieve problemen inname van medicatie vaker vergeten wordt. Depot medicatie kan ook belangrijke voordelen hebben bij patiënten met minder ziektebesef of comorbide verslaving.

Behandelaars dienen zich te realiseren dat het voor veel patiënten met een vroege psychose geen eenvoudige beslissing is om antipsychotische medicatie voor langere tijd te gaan gebruiken. Hoewel patiënten het belangrijk vinden dat psychotische symptomen verdwijnen en begrijpen dat daar medicatie voor nodig is, kunnen zij te maken krijgen met hinderlijke bijwerkingen, die soms het functioneren negatief kunnen beïnvloeden. Ook vinden veel patiënten het confronterend dat ze langdurig medicatie moeten gebruiken, omdat het hen bepaalt bij ziek zijn, terwijl ze hun gewone bestaan weer willen oppakken. Voordelen en nadelen van medicatie zullen daarom samen met de patiënt zorgvuldig tegen elkaar moeten worden afgewogen. Als dit in het acute stadium niet mogelijk is zal het gesprek over antipsychotica zo snel als mogelijk daarna gevoerd moeten worden. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van een online tool: de Persoonlijke Antipsychotica Keuze wijzer.

Familieleden en andere naastbetrokkenen hebben eveneens vaak een ambivalent gevoel bij antipsychotica. Zij vinden het van zeer groot belang dat de psychiatrische conditie van de patiënt herstelt en daarna stabiel blijft, en zien medicatie vaak als een belangrijke voorwaarde daarvoor. Aan de andere kant vinden zij het moeilijk om opvallende bijwerkingen van de medicatie te accepteren. In de praktijk is de rol van familie bij de inname van medicatie groot, omdat zij in de eerste fase vaak de dagelijkse zorg voor patiënten voor hun rekening nemen. Als naastbetrokkenen onvoldoende geïnformeerd worden over werking en bijwerkingen van medicatie, kan dit negatieve gevolgen hebben voor therapietrouw van de patiënt. Uiteraard zal mate van betrokkenheid van



naastbetrokkenen met de patiënt moeten worden afgestemd. Hiervoor verwijzen we ook naar de generieke module Samenwerking en ondersteuning naasten van het Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ.

Gezien de kleine verschillen in effectiviteit van antipsychotica, verdient het aanbeveling dat de kosten van een middel ook in de overwegingen worden betrokken. De kosten van een middel mogen echter niet verhinderen dat een bepaald antipsychoticum wordt voorgeschreven als behandelaar en patiënt daar beredeneerd voor kiezen.

Uitgangsvraag 2

- In hoeverre dient de dosering en duur van toepassen van medicatie ter preventie van terugval anders te zijn voor mensen met een eerste psychose in vergelijking tot andere ziektestadia?

Optimale dosering in acute fase

De gemiddelde dosering haloperidol equivalent waarbij extrapyramidale verschijnselen ontstaan is de zogeheten “neuroleptic threshold”. Hierbij is meer dan 80% van de postsynaptische D2 receptoren bezet. Deze drempel is bij patiënten die nog niet eerder met antipsychotica waren behandeld ongeveer de helft van die van patiënten die eerder met antipsychotica waren behandeld (2,1 haloperidol equivalent versus 4,3 mg per dag) (McEvoy, 1986, 1991). Overschrijden van deze “drempel” dosering geeft meer risico op bijwerkingen zonder dat de effectiviteit toeneemt. Volgens de leden van de werkgroep en van internationale experts kunnen patiënten met een eerste psychose vaak met een lagere dosering dan 2 mg haloperidolequivalent behandeld worden (Weiden et al., 2007; Salimi et al., 2009). De variatie in individuele gevoeligheid voor antipsychotica is echter groot. Dezelfde dosering kan bij de ene patiënt parkinsonisme veroorzaken terwijl bij de andere patiënt er sprake is van een te lage dosering. De clinicus zal voor de acute behandeling per patiënt tot een optimale doseringsstrategie moeten komen. Zolang er geen dosis gerelateerde bijwerkingen optreden, kan indien er onvoldoende effect is, de dosering worden verhoogd.

De respons op antipsychotica gedurende de eerste dagen voorspelt het langetermijneffect (Agid e.a. 2003). Derks et al. (2010) toonde aan dat op basis van beoordelingen op baseline en na twee weken de remissiestatus binnen twaalf maanden bij 61% van de patiënten correct voorspeld wordt. Dit percentage steeg slechts naar 68% met de beoordelingen op zes weken.

Van groot belang is dat de doseringen die over het algemeen worden aanbevolen zijn gebaseerd op de gemiddelde effectiviteit van een antipsychoticum in een groep patiënten. Afhankelijk van allerlei factoren, waaronder lichaamsgewicht, sekse, etniciteit, en eerdere ervaringen van betreffende patiënt met antipsychotica, varieert de meest geschikte dosering. Er zijn namelijk grote individuele verschillen in effectiviteit, die samenhangen met de genetisch bepaalde activiteit van het cytochroomenzymstelsel welke invloed heeft op de snelheid van metabolisme. Maatwerk is daarom altijd nodig.

Optimale dosering bij onderhoudsbehandeling

Bij onderhoudsbehandeling zijn er enige aanwijzingen dat het zinvol kan zijn de dosering enigszins te verlagen ten opzichte van de laagst effectieve dosering in de acute fase. Uit een meta-analyse door Uchida et al. (2011) blijkt dat een lage dosering, gedefinieerd als $\geq 0,5$ van de klinisch effectieve dosering, geen nadelige effecten had in de zin van algemeen falen van behandeling en ziekenhuisopname, maar een zeer lage dosering wel, dat wil zeggen, minder dan de helft van de klinisch effectieve dosering. Men dient dus niet lager te doseren dan de helft van de laagst effectieve dosering in de acute fase. Hierbij is het wel van belang dat ook voor de acute behandeling al de laagst mogelijke effectieve dosering moet worden gezocht.

Duur behandeling met antipsychotica

Hoe lang dient medicamenteuze behandeling voortgezet te worden na een psychose?



Er is een aantal studies gedaan naar *stop-challenge* bij eerste-episode patiënten: één studie met een jaar follow-up bij 28 patiënten toonde een terugvalpercentage van 41% bij stoppen tegen 0% bij onderhoudsbehandeling (Kane et al., 1982) en een andere bij 120 patiënten met twee jaar follow-up gaf een verschil te zien van 62 versus 46% terugval (Crow et al., 1986). Een placebogecontroleerde studie met quetiapine (Chen et al., 2009), bij 178 patiënten in remissie na ten minste één jaar behandeling vond terugvalpercentages van 76% (placebo) tegen 41% (quetiapine 400 mg). Voorts is een niet-gecontroleerde discontinuatiestudie uitgevoerd bij 46 eerste-episodepatiënten in remissie, met een terugval van 59% gedurende de eerste achttien maanden (Vazquez-Barquero et al., 2010), en een zelfverkozen discontinuatiestudie bij 33 patiënten op risperidon depot na twee jaar behandeling, met een terugval van 79% in het eerste jaar (Emsley et al., 2010). Al deze studies tonen dat de terugvalpercentages een stuk lager zijn bij de onderhoudsbehandelingen. Toch is er steeds een percentage van ongeveer 20% van de patiënten dat gevrijwaard blijft van relaps: deze patiënten kan men tot op heden alleen vinden door discontinuatie onder zorgvuldige monitoring.

Intermitterende behandeling is een strategie waarbij de medicatie wordt onderbroken en weer wordt gestart als er vroege waarschuwingssignalen van een dreigende decompensatie optreden. Gaebel et al. (2002) deden een heranalyse van gegevens van een studie met eerste-episode- en multipiele-episodepatiënten om de effecten van onderhoudsbehandeling met twee soorten intermitterende behandeling te vergelijken: interventie op geleide van prodromale symptomen en interventie bij volledige relaps (crisis interventie). Bij de eerste-episodepatiënten bleken er geen significante verschillen te zijn in terugvalpercentages tussen onderhoudsbehandeling en interventie op geleide van prodromale symptomen (38% versus 42%).

Dit suggereerde dat bij geselecteerde eerste-episodepatiënten die zich laten monitoren en bij wie de eerste tekenen van een naderende relaps kunnen worden opgemerkt, een intermitterende behandelstrategie een bruikbare optie kan zijn. Bij multipiele-episodepatiënten was er een significant verschil in terugvalpercentages in het voordeel van de onderhoudsbehandeling: 20% in onderhoudsbehandeling tegen 71% in prodromale interventie en 78% in de crisisinterventie conditie.

Men spreekt van '*begeleid stoppen*' als binnen de behandeling wordt voorgesteld om de antipsychotische medicatie te stoppen onder strikte afspraken. Twee studies hebben discontinuatie onderzocht bij eerste-episode- of recent onset patiënten. Gitlin et al. (2001) deden een placebogecontroleerde cross-overtrial met flufenazinedecanoaat bij recent-onset-patiënten. In twee jaar tijd kregen 96% van de patiënten lichte symptomen terug, waarvan 40% een recidief. Toch concludeerden de auteurs dat de strategie bij geselecteerde patiënten goed toepasbaar is, mede vanwege de lichte aard van de terugval, en het geringe aantal ziekenhuisopnamen dat het gevolg was.

Wunderink et al. (2007) deden een discontinuatiestudie bij 128 eerste episodepatiënten die in het eerste jaar van behandeling gedurende zes maanden in remissie waren. Zij werden gerandomiseerd naar onderhoudsstrategie en discontinuatiestrategie en daarna achttien maanden gevolgd. Het bleek dat onderhoudsbehandeling gepaard ging met 21% psychotische recidieven versus 43% in de discontinuatie arm. Deze recidieven waren niet zo ernstig dat ze leidden tot psychiatrische opnamen. Drie op de vijf patiënten kreeg geen psychotisch recidief in de discontinuatie arm. Bij een derde van de patiënten in de discontinuatie arm is de medicatie hervat wegens een recidief psychose (24,6%), of milde terugkerende symptomen (7,7%). Opvallend is dat patiënten die gerandomiseerd werden naar de discontinuatiestrategie vaker betaald werk hadden (35% in discontinuatiestrategie versus 17% in onderhoudsstrategie). De samenhang met beter functioneren bleef ook aanwezig bij follow-up na 7 jaar (Wunderink et al. 2013).



Bij eerste episode patiënten bij wie psychotische symptomen gedurende zes maanden in remissie zijn, kan worden overwogen of stoppen met antipsychotica mogelijk is. Dit is voor veel patiënten een overtuigende manier om de noodzaak van onderhoudsbehandeling te onderzoeken. De kans dat de psychotische symptomen na het stoppen met antipsychotica ook op langere termijn in het geheel niet terugkomen is bij deze patiënten 20%. Na meerdere psychotische episoden is de kans op succesvol stoppen vrijwel nihil en is de kans groot dat er nog psychotische episoden zullen volgen. Intermitterende behandeling waarbij de medicatie wordt onderbroken, en opnieuw wordt gestart als er vroege symptomen terugkeren blijkt twee maal zoveel recidieven op te leveren bij patiënten die meerdere psychotische episoden hebben gehad. Echter bij eerste episode patiënten die geen terugkeer van symptomen kregen bij verlaging van de dosering antipsychotica, bleek intermitterende behandeling waarbij antipsychotica herstart werden bij prodromale symptomen even goed als onderhoudsbehandeling (Wunderink et al, 2013).

Intermitterend doseren

Remington en Kapur (2010) hebben vraagtekens geplaatst bij de wenselijkheid van een constante dopamine-2-blokkade. Dat zou kunnen impliceren dat minder frequent dan dagelijks doseren ook bij antipsychotica met kortere halfwaardetijden wellicht even goede of zelfs betere resultaten kan opleveren. Een pilotstudie met vaste onderbrekingen van 48-72 uur tussen de doses (Remington et al., 2005) en een dubbelblinde trial met om de andere dag doseren (Remington et al., 2011) leverde vooralsnog geen klinische nadelen op, hoewel het voorbarig is om hieruit conclusies te trekken. Er zijn aanwijzingen dat voortdurende blootstelling aan antipsychotica in de loop van de tijd de antipsychotische effectiviteit doet afnemen, en het risico op bijwerkingen zoals tardieve dyskinesie doet toenemen. Daarvoor is preklinisch bewijs beschikbaar. Bij voorbijgaande blootstelling zou er mogelijk geen verlies van antipsychotische effectiviteit optreden (geconditioneerde vermijdingsrespons), en geen behavioral dopamine supersensitivity (toegenomen door amfetamine geïnduceerde locomotore activiteit na discontinuatie van antipsychotica).

Klinische gegevens ondersteunen de suggestie van antipsychotische tolerantie door voortdurende behandeling: eerste episoden responderen op lagere doseringen, zijn gevoeliger voor bijwerkingen en hebben hogere responspercentages dan chronische patiënten. Deze kenmerken van chroniciteit worden meestal toegeschreven aan progressie van de ziekte en non-adherentie, maar zouden ook te maken kunnen hebben met tolerantie voor antipsychotica.

Er zijn dus enkele aanwijzingen dat een constante dopamine₂-blokkade niet nodig is om een recidief te voorkomen. Dat zou kunnen impliceren dat minder frequent dan dagelijks doseren ook bij antipsychotica met korte halfwaardetijden goede resultaten kan opleveren. Er zijn aanwijzingen dat voortdurende blootstelling aan antipsychotica in de loop van de tijd de antipsychotische effectiviteit doet afnemen en het risico op bijwerkingen zoals tardieve dyskinesie doet toenemen.

Bij deze studies willen we de kanttekening maken dat de nadruk in het meeste onderzoek ligt op terugvalpercentage als uitkomstmaat. Patiënten benadrukken terecht het belang van andere meer functionele uitkomstmaten. Functionele uitkomst hangt niet altijd samen terugval in psychose.

6.2.6 Aanbevelingen

Effectiviteit: keuze van antipsychoticum

Degene die medicatie voorschrijft dient voorlichting te geven aan de patiënt en aan naastbetrokkenen, over de werking, de bijwerkingen en de risico's van antipsychotica. (1C)
--



De keuze voor een antipsychoticum, de wijze van toediening en de dosering, dient samen met de patiënt gemaakt te worden. (1C)

Er is geen reden om op basis van effectiviteit op psychotische symptomen voor een bepaald antipsychoticum te kiezen, aangezien (met uitzondering van clozapine) de effectiviteit van de verschillende antipsychotica vergelijkbaar is.* (1A)

Potentiële bijwerkingen en individueel profiel (affectieve symptomen, verslaving, risico op metabool syndroom) van de patiënt dienen de basis te vormen voor de keuze voor een antipsychoticum. (1A)

Clozapine is bij vroege psychose te overwegen als behandeling met twee andere antipsychotica onvoldoende effect heeft gehad.** (1B)

* Deze aanbeveling is een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in NICE 2013 en NICE 2014.

** Deze aanbeveling is een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in NICE 2013 en de MDRS 2012.

Duur en dosering van antipsychotica gebruik

De startdosering van een antipsychoticum dient zo laag mogelijk te zijn (in de orde van 1 mg haloperidol equivalent), aangezien het is aangetoond dat bij patiënten die niet eerder met antipsychotica zijn behandeld, een lagere dosering voldoende kan zijn. Bovendien treden bij deze patiënten eerder dosis gerelateerde bijwerkingen op. (1A)

De dosering kan geleidelijk worden verhoogd indien er onvoldoende verbetering optreedt en er geen dosis-gerelateerde bijwerkingen zijn. Het wordt aanbevolen om bij patiënten die nog niet eerder met antipsychotica zijn behandeld te streven naar een dosering van maximaal 2-3 mg haloperidol equivalent. (1A)

Bij eerste-episodepatiënten die gedurende een half jaar remissie zijn, is geleidelijk afbouwen verantwoord indien: er geen ernstig gevaar optrad tijdens de psychotische episode, de betrokken patiënt en diens familieleden bereid zijn tot zorgvuldige monitoring; zij in staat zijn de behandelaar te bereiken wanneer er een terugval optreedt; zij de tweemaal hogere kans op een terugval gedurende de eerste 18 maanden aanvaarden. (De kans dat bij een dosisreductiestrategie in de eerste 18 maanden psychotische symptomen weg blijven bleek in 1 onderzoek ongeveer 57%, tegen 79% bij onderhoudsbehandeling. Na 7 jaar is deze kans in beide condities gelijk en ligt dan op 35%.) (1B)

Het wordt geadviseerd onderhoudsmedicatie te continueren indien er meerdere psychotische episoden zijn opgetreden. Men dient zich te realiseren dat dit advies gebaseerd is op onderzoek naar psychotisch recidief risico, en niet naar effect op bijvoorbeeld functioneren. (1A) Dit kan betekenen dat in individuele gevallen overwogen kan worden om functioneren als uitkomstmaat te nemen en dit advies niet te volgen.

Het heeft de voorkeur om bij onderhoudsbehandeling de laagst effectieve dosering te zoeken die de positieve symptomen adequaat bestrijdt.** (1B)

Indien gedurende de onderhoudsbehandeling zeer geleidelijke doseringsverlaging niet gepaard gaat met voortekenen van een psychotisch recidief dan wordt dosisreductie geadviseerd tot een minimum van 50% van de effectieve dosering in de acute fase. (1C)

** Deze aanbeveling is een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in NICE 2013 en NICE 2014.



6.3 Bijwerkingen van antipsychotica

6.3.1 Inleiding

Antipsychotica hebben verschillende bijwerkingen, die samenhangen met het receptorprofiel van het betreffende middel. In paragraaf 6.2.1 is een aantal veel voorkomende bijwerkingen beschreven. In hoeverre patiënten last hebben van deze bijwerkingen is individueel bepaald, waarbij bijvoorbeeld genetische factoren (zoals mutaties in de genen die het cytochroom P450 enzymstelsel en daarmee de farmacokinetiek beïnvloeden), geslacht, etniciteit en metabole risicofactoren een rol spelen. Ook zijn verschillende bijwerkingen dosis gerelateerd. In deze paragraaf worden resultaten gepresenteerd van de search naar recente evidentie voor adjuvante middelen die bijwerkingen zouden kunnen tegengaan. Onder het kopje 'van bewijs tot aanbeveling' worden bredere afwegingen gemaakt met betrekking tot omgaan met bijwerkingen van antipsychotische medicatie.

6.3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Veel studies onderzoeken zowel effectiviteit als bijwerkingen tegelijkertijd; voor deze studies wordt verwezen naar paragraaf 5.3.2.

Adjuvante middelen om bijwerkingen van antipsychotica tegen te gaan

METFORMINE

Twee studies onderzochten het glucose verlagende middel metformine om bijwerkingen van antipsychotica te verhelpen (Wang et al., 2012; Wu et al., 2012). De studie van Wang et al. (2012) ging het effect van metformine na op de gewichtstoename die als gevolg van antipsychotica kan optreden. De andere studie, die van Wu et al. (2012) onderzocht of metformine hielp tegen amenorrhoea (het uitblijven van de menstruatie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet zwanger zijn) en tegen gewichtstoename, als gevolg van antipsychotica behandeling. De studiekenmerken van deze onderzoeken, en de beoordeling van het risico op vertekening, is terug te vinden in bijlage 6.D. Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken die plaatsvonden in China; de antipsychotica behandeling betrof in beide studies clozapine, olanzapine, risperidone, of sulpiride.

De studie van Wang et al. (2012) vond plaats bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie die meer dan 7% in gewicht waren aangekomen sinds de start met antipsychotica behandeling. Aan het onderzoek deden 72 patiënten mee, echter de resultaten gaan over de 66 patiënten (6 drop-outs, waarvan 4 in de metformine groep). De interventie bestond uit de toevoeging aan de antipsychotica behandeling van 1.000 mg/d metformine (n=32) of placebo (n=34). De behandeling duurde 12 weken. De resultaten van deze studie laten zien dat metformine effectief en veilig is om gewichtstoename a.g.v. antipsychotica te verminderen, bij patiënten met een eerste episode schizofrenie. Bovendien was de therapietrouw goed. De studie is wat klein en van korte duur, maar er zijn weinig methodologische beperkingen.

De resultaten laten gunstige effecten voor metformine zien. In de placebogroep nam het gewicht met gemiddeld 2.5 kg verder toe, terwijl het gewicht van de patiënten in de metformine groep met gemiddeld 3.3 kg afnam. Na 12 weken werd er een groot, significant verschil in gewicht gevonden (metformine groep gemiddeld 61.9 (SD 6.0) kg; placebo groep 66.9 (SD 5.1) kg) ten gunste van de metformine groep (SMD -0.89, n=66, 95%CI -1.40 tot -0.38). In de metformine groep nam bij 13 patiënten het gewicht met 7 kg of meer af, en in de placebogroep gebeurde dit bij 3 patiënten (RR 0.65, n=66, 95%BI 0.48 tot 0.88). De BMI nam in 12 weken af in de metformine groep en nam toe in de placebogroep (gemiddelde in metformine groep 23.5 (SD 1.3); placebo groep 25.2 (SD 1.2)); er werd een groot, significant effect gevonden ten gunste van metformine (SMD -1.34, n=66, 95%BI -1.88 tot -0.81). In



bijwerkingen werden geen significante verschillen gevonden in aantal of type bijwerkingen. Metformine had geen effecten op de PANSS baseline scores van de patiënten.

De studie van Wu et al. (2012) vond plaats bij 84 vrouwelijke patiënten met amenorrhoea a.g.v. antipsychotica behandeling bij een eerste episode schizofrenie of een daaraan verwante aandoening. De interventie duurde 6 maanden en bestond weer uit de toevoeging aan de antipsychotica behandeling van 1.000 mg/d metformine (n=42) of placebo (n=42). Acht patiënten vielen gaandeweg uit het onderzoek; 3 in de interventie- en 5 in de placebogroep. Dankzij imputatie van missende waarden konden de resultaten over alle patiënten berekend worden. De resultaten van deze studie laten zien dat metformine effectief en veilig is om amenorrhoea en gewichtstoename a.g.v. antipsychotica respectievelijk te herstellen of te verminderen, bij patiënten met een eerste episode schizofrenie. Bovendien was de therapietrouw goed. De studie is wat klein, maar er zijn weinig methodologische beperkingen.

De resultaten laten gunstige effecten voor metformine zien. Bij 28 patiënten in de metformine groep kwam de menstruatie terug, en in de placebogroep bij 2 patiënten. Dit verschil is groot en significant (RR 0.35, n=84, 95% CI 0.23 tot 0.54). De gemiddelde tijd voor dit herstel trad na 2 (SD 0.5) maanden behandeling op. Het lichaamsgewicht en de BMI daalde in de metformine groep en nam toe in de placebogroep. Patiënten in de metformine groep verloren gemiddeld 2.3 kg, terwijl in de placebogroep het lichaamsgewicht toenam met gemiddeld 2.1 kg, en dit betrof dan ook een significant verschil tussen de groepen (RR 0.73, n=84, 95% CI 0.60 tot 0.89). Ook de gemiddelde BMI verminderde met 0.93 in de metformine groep, terwijl deze gemiddeld 0.85 punten hoger werd in de placebogroep. Er werden geen effecten op de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie geobserveerd door de behandeling met metformine. In bijwerkingen werden geen significante verschillen gevonden in aantal of type bijwerkingen.

MELATONINE

Een studie onderzocht het middel melatonine om de metabole bijwerkingen van antipsychotica te verminderen bij patiënten met een eerste episode schizofrenie (Modabbernia et al., 2014). Ook kregen alle patiënten clonazepam (2 mg) voor een goede nachtrust. De studie vond plaats in Iran. Het betrof een dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek met 48 patiënten voor de duur van 8 weken. Vervolgmetingen vonden plaats na 4 en 8 weken. In de experimentele conditie kregen patiënten olanzapine plus melatonine (3 mg/d), en in de controle groep kregen patiënten olanzapine plus placebo. De studiekenmerken van dit onderzoek, en de beoordeling van het risico op vertekening, is terug te vinden in bijlage 6.D.

Veertien patiënten vielen uit het onderzoek (29%) en van 36 van de 48 patiënten was er een vervolgmeting beschikbaar; deze patiënten werden meegenomen in de analyse van de data. De resultaten laten zien dat in patiënten met een eerste schizofrenie episode die met olanzapine behandeld worden, behandeling met melatonine de metabole bijwerkingen van olanzapine op korte termijn beperkt (te weten gewicht, buikomvang en BMI). Na 8 weken had de melatonine groep iets minder gewichtstoename dan de placebogroep (significant verschil); het gemiddelde verschil tussen de groepen was 3.2 kg (MD=3.2 kg, 95% BI 0.5 tot 6.0, P=0.023). Bij vier patiënten in de interventiegroep (22%) en negen patiënten in de controlegroep (50%) was er sprake van een klinisch relevante gewichtstoename (> 7% toename in gewicht sinds de baseline meting). De buikomvang nam significant minder toe in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep (MD=2.83 cm, 95%BI 0.12 tot 5.54, t(34)=2.13, P=0.041), en de BMI nam significant minder toe (MD=1.07 kg/m², 95%BI 0.15 tot 1.99, t(34)=2.38, P=0.024). Ook lijken er effecten op de psychose te zijn. Patiënten in de melatonine groep vertoonden meer afname in de PANSS totaal scores dan de placebogroep (MD=12.9, 95% BI 2.8 tot 23.0, t(34)= 2.61, P=0.014), maar er werd geen verschil gevonden in de positieve en negatieve symptomen tussen beide groepen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. De studie was klein en heeft, behalve de omvangrijke drop-out en korte duur, weinig andere methodologische beperkingen.



RANITIDINE

Een studie in Iran onderzocht het effect van de maagzuurremmers ranitidine op het beperken van gewichtstoename door antipsychotica (Ranjbar et al., 2013). Het betrof een placebogecontroleerde studie bij 52 patiënten met een eerste episode van schizofrenie die voor het eerst opgenomen werden en olanzapine kregen. In de experimentele conditie kregen patiënten olanzapine plus ranitidine (startdosering 600 mg/d), en in de controle groep kregen patiënten olanzapine plus placebo. De behandeling duurde 16 weken. De studiekenmerken van dit onderzoek, en de beoordeling van het risico op vertekening, is terug te vinden in bijlage 6.D. Vanwege incomplete data kunnen de resultaten niet gepresenteerd worden. Het betreft een kleine studie met diverse methodologische beperkingen.

6.3.3 Conclusies

Metformine als aanvulling op antipsychotica

⊕⊕OO	<i>Gewicht, BMI, amenorrhoea, andere bijwerkingen</i> Er zijn aanwijzingen dat behandeling met het glucose verlagende middel metformine in aanvulling op antipsychotica, in vergelijking met placebo als toevoeging, grote gunstige effecten heeft op het gewicht, de BMI en bij vrouwelijke patiënten op amenorrhoea als gevolg van antipsychotica behandeling. Er werden geen statistisch significante verschillen voor andere bijwerkingen gevonden. <i>Wang et al., 2012; Wu et al., 2012</i>
------	---

Melatonine als aanvulling op antipsychotica

⊕OOO	<i>Gewicht, buikomvang, BMI, PANSS totaal score, PANSS positieve symptomen, PANSS negatieve symptomen, bijwerkingen</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat kortdurende behandeling met melatonine als aanvulling op olanzapine, in vergelijking met placebo als toevoeging, de metabole effecten als gevolg van antipsychotica behandeling t.a.v. gewicht, buikomvang en BMI beperkt. Bovendien werden er kleine, maar gunstige effecten voor psychotische symptomen gevonden. Er werden geen effecten aangetoond op de positieve en negatieve symptomen. Er werden geen verschillen voor ernstige bijwerkingen van melatonine gevonden. <i>Modabbernia et al., 2014</i>
------	---

Ranitidine als aanvulling op antipsychotica

	<i>Gewicht</i> Vanwege het ontbreken van wetenschappelijke evidentie kan geen conclusie getrokken worden over de toevoeging van ranitidine aan antipsychotica om gewichtstoename a.g.v. behandeling met olanzapine te beperken. <i>Ranjbar et al., 2013</i>
--	---

6.3.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van het bijwerkingenprofiel van verschillende antipsychotische middelen. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.



6.3.5 Van bewijs naar aanbevelingen

Alle antipsychotica hebben mogelijke bijwerkingen, maar het bijwerkingenprofiel is voor ieder middel anders. Er zijn geen aanwijzingen dat bepaalde groepen van antipsychotica meer of minder specifieke bijwerkingen hebben, en derhalve is een indeling in subgroepen (bv typisch vs. atypisch) in de praktijk niet zinvol (MDRS, Van Alphen 2012). Clozapine is ook wat betreft bijwerkingen een uitzondering, want dit heeft een aantal ernstige bijwerkingen op korte en langere termijn, die de andere middelen niet of in geringere mate hebben. Het risico op bijwerkingen hoeft op zichzelf geen reden zijn om gebruik van clozapine uit te stellen bij therapie resistente patiënten met een vroege psychose (zie vorige paragraaf), maar ze moeten wel goed gemonitord worden, zoals aangegeven in de richtlijn Schizofrenie.

De keuze uit de middelen kan het beste gemaakt worden door patiënt en behandelaar gezamenlijk, waarbij zowel de aanleg van de patiënt (bv cardiovasculair risicoprofiel), als de afkeer van de patiënt van bepaalde bijwerkingen (bv gewichtstoename; sedatie) een rol spelen. Meta-analyses zoals die van Leucht (Leucht et al., 2013), waarin een rangorde van antipsychotica is gemaakt per veel voorkomende bijwerking, kunnen hiervoor worden gebruikt. Deze vergelijkingen bestaan niet specifiek voor antipsychotica gebruik bij vroege psychose, maar het is aannemelijk dat ze voor deze doelgroep bruikbaar zijn. Voor het maken van de afweging zou patiënt ook gebruik kunnen maken van een online tool, zoals de Persoonlijke Antipsychotica Keuze wijzer. Onderzoek naar de haalbaarheid, validiteit en invloed op de communicatie van dit instrument is gaande. Antipsychotica met een hoog risico op gewichtstoename en metabole stoornissen zijn relatief gecontra-indiceerd bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. BMI, buikomvang en lipidspectrum dienen als risico factor vastgesteld moeten worden voorafgaand aan de behandeling met deze middelen. Bovendien moet rekening worden gehouden met het voorkomen van adipositas en/of diabetes mellitus in eerstegraads familieleden van patiënt.

Om de keuze zo goed mogelijk te maken, geeft de behandelaar aan de patiënt de benodigde informatie over de bijwerkingen van de diverse middelen. Daar waar de patiënt zich committeert aan het innemen van de medicatie, kan de behandelaar zich al in deze overlegfase committeren aan het voorkómen van ernstige bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld gewichtstoename van meer dan 5%.

We kunnen onderscheid maken tussen bijwerkingen die optreden acuut na het starten van een antipsychoticum, zoals extrapiramidale symptomen en sedatie, en bijwerkingen die later optreden, zoals gewichtstoename, afwijkingen in het lipidspectrum, diabetes mellitus, en tardieve dyskinesie. Bij de acute bijwerkingen is het de taak van de behandelaar om alert te zijn op deze bijwerkingen, en als ze optreden deze te verhelpen door aanpassing van dosis of middel, of eventueel kortdurend een middel tegen bepaalde bijwerkingen toe te voegen, zoals een anticholinergicum.

In de acute fase kan er vanwege optredende angst en agitatie een voorkeur zijn voor middelen met sedatie als bijwerking, maar vaak zijn dit ook de middelen die al binnen enkele weken kunnen leiden tot gewichtstoename en metabole bijwerkingen (Correll et al., 2014). De behandelaar kan dit risico beperken door te kiezen voor anxiolyse en sedatie door tijdelijke toevoeging van een benzodiazepine aan een antipsychoticum.

Subtiele psychologische bijwerkingen die door de patiënt ervaren worden aan het begin van de behandeling zijn in negatieve zin voorspellend voor de medicatietrouw en prognose op lange termijn (De Haan et al, 2003). De behandelaar dient deze mentale bijwerkingen serieus te nemen, en ze zijn eventueel eenvoudig te meten door gebruik van de Subjective Well-being under Neuroleptics schaal (SWN). Er zijn aanwijzingen dat verlagen van de dosering mentale bijwerkingen kunnen verminderen (De Haan et al, 2000, 2003).

Voor alle antipsychotica geldt dat de behandelaar gewichtstoename en metabole afwijkingen vroegtijdig signaleert door middel van systematische screening zoals vermeld in de richtlijn Schizofrenie (Van Alphen, 2012).



Indien deze bijwerkingen desondanks toch optreden is de eerste keus van handelen het overstappen op een ander antipsychoticum. Als dat om goede redenen niet mogelijk is, volgt gedragsmatige interventie (Mizuno et al 2014). Deze interventies moeten preventief, vroegtijdig en intensief worden ingezet (Hjorth et al 2014), aangezien vermindering van gewicht na gewichtstoename vaak nauwelijks lukt. Een gedragsmatige aanpak van dieet en lichamelijke activiteit sluit aan bij de huidige richtlijnen voor de behandeling van obesitas (Kushner et al 2014). Wat betreft cardiovasculair risico zijn er aanwijzingen dat lichamelijke inactiviteit een belangrijkere risicofactor is dan overgewicht (Wessel et al 2004). Voor de doelgroep bij wie een gedragsmatige aanpak niet voldoende werkt, is aanvullende farmacotherapie aangewezen, waarbij uit bovenstaande literatuuronderzoek blijkt dat additie met metformine het middel van eerste keuze is. Het effect hiervan is groter bij de vroege psychose doelgroep dan later in de behandeling: over 12 weken een gewichtsafname van 3.5kg versus 1.7kg (Mizuno et al 2014), reden om ook deze interventie tijdig in te zetten. Over melatonine of andere middelen als additie bij antipsychotica om gewichtsreductie te bewerkstelligen kan geen aanbeveling worden gedaan, aangezien er te weinig bewijs is.

6.3.6 Aanbevelingen

De behandelaar stelt, voorafgaand aan de keuze van een antipsychoticum, een metabool risicoprofiel van de patiënt vast. De metabole parameters die gemeten en daarna ook vervolgd dienen te worden zijn: gewicht, lengte en buikomtrek, nuchter glucose, cholesterol, HDL en LDL, triglyceriden, en bloeddruk en hartslag. De werkwijze bestaat uit (a) meting voorafgaand aan de start met antipsychotica, (b) herhaalde meting na zes weken en drie maanden, en (c) jaarlijkse herhaalde meting. * (1B)

*Deze aanbeveling is een bewerking van het advies zoals in de MDR Schizofrenie 2012.

Voer bij alle patiënten met een eerste psychose een somatische screening uit bestaande uit de volgende onderdelen** (1B):

1. Algemene somatische screening
 - a. Medicatiegebruik
 - b. Uitvragen van klachten op de gebieden: respiratoir, circulatoir, digestivus, locomotorius, urogenitalis, endocriene status, zenuwstelsel, hematologische status.
 - c. Algemene vragen: welbevinden, pijnklachten, gewichtsverandering, allergieën, intoxicaties.
 - d. Somatische voorgeschiedenis
 - e. Somatische familieanamnese
 - f. Lichamelijk onderzoek op basis van anamnese:
 1. Specifieke metingen: BMI, middelomtrek, bloeddruk, pols, temperatuur
 2. Gebits- en mond controle
 3. Oogcontrole
 4. Huidcontrole
 5. Basis-neurologisch onderzoek
 6. Bewegingsstoornissen
 - g. standaard specifieke metingen laboratorium: nuchter glucose (of HbA1c), nuchter cholesterol, HDL-cholesterol- ratio, triglyceriden.
 - h. Op indicatie:
 1. Aanvullend bloedbeeld: hematologisch, klinisch-chemisch, endocrien (waaronder prolactine)
 2. Schildklierfuncties (bij affectieve psychose of bekende schildklierproblemen).
 3. Nierfuncties (bij cardiovasculaire problemen, bij starten met lithium).
 4. Leverfuncties
 5. ECG (bij starten met clozapine of lithium)
 6. EEG (bij verdenking van epilepsie)



** Deze aanbeveling is een bewerking van het advies zoals in de richtlijn Somatische screening en leefstijlinterventies bij EPA (2014)

Degene die de medicatie voorschrijft controleert de patiënt na het starten van elk nieuw antipsychoticum na zes weken en 3 maanden, en daarna jaarlijks, op mogelijke bijwerkingen. Hierbij worden niet alleen metabole parameters (zie aparte aanbeveling), maar ook eventuele bewegingsstoornissen, sedatie, seksuele functiestoornissen en subjectief of mentaal welbevinden geëvalueerd.* (1B)

*Deze aanbeveling is een bewerking van het advies zoals in de MDR Schizofrenie 2012.

Bij het optreden van bijwerkingen die voor de patiënt niet acceptabel zijn is de strategie het verminderen van de dosis (bij dosis afhankelijke bijwerkingen) of het overstappen op een ander middel. (1A)

Om onacceptabele gewichtstoename of andere metabole stoornissen te voorkomen zijn leefstijlinterventies geïndiceerd, met name op het gebied van dieet en lichamelijk activiteit. Bij gewichtstoename of andere metabole stoornissen kan toevoegen van metformine aanbevolen worden. (2B)



Referenties – Hoofdstuk 6

- AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 2012; 20(6):281-297.
- Arango, C., Robles, O., Parellada, M., et al. (2009) Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18, 418-428.
- AstraZeneca D1441C00112 (unpublished). A 6-week, international, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase IIIb study of the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL™) immediate release tablets in daily doses of 400 mg and 800 mg compared with placebo in the treatment of adolescents with schizophrenia. Available from: www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/8579471.
- Berger, G. E., Proffitt, T. M., McConchie, M., et al. (2008) Dosing quetiapine in drug-naïve first-episode psychosis: a controlled, double-blind, randomized, single-center study investigating efficacy, tolerability, and safety of 200 mg/day vs. 400 mg/day of quetiapine fumarate in 141 patients aged 15 to 25 years. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1702-1714.
- Byerli MJ, Nakonezny PA, Lescouffair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *The Psych Clin in North America* 2007;30(3)437-452.
- Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012; 26(9):1185-1193.
- Correll CU1, Robinson DG1, Schooler NR2, Brunette MF3, Mueser KT4, Rosenheck RA5, Marcy P6, Addington J7, Estroff SE8, Robinson J9, Penn DL10, Azrin S11, Goldstein A11, Severe J11, Heinssen R11, Kane JM1. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1;71(12):1350-63.
- De Haan, L.; Van Bruggen, M.; Lavalaye, J.; Booij, J.; Dingemans, P.M.; Linszen, D. (2003) Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *American Journal of Psychiatry* 160(2): 303 - 309.
- De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van WR, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26(9):733-759.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L, du Plessis S, Phahladira L, van Niekerk E et al. A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014; 158(1-3):230-235.
- Emsley, R.; Rabinowitz, J.; Medori, R. (2006) Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 163: 743 - 745.
- Emsley, R.; Rabinowitz, J.; Medori, R.; Early-Psychosis-Global-Working-Group (2007) Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophrenia Research* 89: 129 - 139.
- Emsley RA, McCreadie R, Livingston M, De Smedt G, Lemmens P. (1995) Risperidone in the treatment of first-episode patients with schizophreniform disorder; a double-blind multicentre study. In: 8th European College of Neuro-psychopharmacology Congress; 30 Sept - 4 Oct 1995; Venice, Italy.
- Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD004162.



- Fekadu A, Mesfin M, Medhin G, Alem A, Teferra S, Gebre-Eyesus T, Seboxa T, Assefa A, Hussein J, Lemma MT, Borba C, Henderson DC, Hanlon C, Shibre T. (2013) Adjuvant therapy with minocycline for schizophrenia (The MINOS Trial): study protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Trials*, 14:406.
- Findling, R. L., Johnson, J. L., McClellan, J., et al. (2010) Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 583-594.
- Findling, R. L., Robb, A., Nyilas, M., et al. (2008) A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 1432–1441.
- Frazier, J. A., McClellan, J., Findling, R. L., et al. (2007) Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS): demographic and clinical characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 979-88.
- Freudenreich O, McEvoy JP. Optimizing outcome with antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia: balancing efficacy and side effects. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6(3):115-121.
- Green, A.I.; Lieberman, J.A.; Hamer, R.M.; Glick, I.D.; Gur, R.E.; Kahn, R.S.; McEvoy, J.P.; Perkins, D.O.; Rothschild, A.J.; Sharma, T.; Tohen, M.F.; Woolson, S.; Zipursky, R.B.; HGDH Study Group (2006) Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophrenia Research*. 86(1-3): 234 - 243.
- Green, A. I., Lieberman, J. A., Hamer, R. M., et al. (2006) Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophrenia Research*, 86, 234-243.
- Haas, M., Eerdekens, M., Kushner, S., et al. (2009) Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 158–164.
- Haas, M., Unis, A. S., Armenteros, J., et al. (2009b) A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19, 611–621.
- Haddad PM, Das A, Keyhani S, Chaudhry IB. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol* 2012; 26(5 Suppl):15-26.
- Harvey, P.D.; Rabinowitz, J.; Eerdekens, M.; Davidson, M. (2005) Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *American Journal of Psychiatry*. 162(10): 1888 - 1895.
- Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R. et al. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr scand* 2014;130:279-89.
- Jensen, J. B., Kumra, S., Leitten, W., et al. (2008) A comparative pilot study of second generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18, 317–326.
- Jones B. (1998) Olanzapine versus risperidone and haloperidol in the treatment of schizophrenia. In: 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 30 May - 4 June 1998; Toronto, Ontario.
- Keefe, R.S.; Sweeney, J.A.; Gu, H.; Hamer, R.M.; Perkins, D.O.; McEvoy, J.P.;
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., et al. (2007) Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 1050-1060.
- Kennedy, E., Kumar, A. & Datta, S. S. (2007; updated 2012) Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, Art. No.: CD004027. DOI: 10.1002/14651858.CD004027.pub2.



- Kryzhanovskaya, L., Schulz, S. C., McDougale, C., et al. (2009) Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 60–70.
- Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull.* 2014 Jan;40(1):192-213. doi: 10.1093/schbul/sbs150.
- Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD009582.
- Kumra, S., Kranzler, H., Gerbino-Rosen, G., et al. (2008a) Clozapine and 'high-dose' olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological Psychiatry*, 63, 524–529.
- Kumra, S., Frazier, J. A., Jacobsen, L. K., et al. (1996) Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1090–1097.
- Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity. *JAMA* 2014;312:943.
- Lee, S.M.; Chou, Y.H.; Li, M.H.; Wan, F.J.; Yen, M.H. (2007) Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naïve schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31(5): 1101 - 1107.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1-3):83-92. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.020.
- Lieberman, J.A. (2007) Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison.[see comment]. *American Journal of Psychiatry*. 164(7): 1061 - 1071.
- Lieberman, J.A.; Tollefson, G.; Tohen, M.; Green, A.I.; Gur, R.E.; Kahn, R.; McEvoy, J.; Perkins, D.; Sharma, T.; Zipursky, R.; Wei, H.; Hamer, R.M.; HGDH Study Group (2003a) Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *American Journal of Psychiatry*. 160(8): 1396 - 1404.
- Lieberman, J.A.; Tollefson, G.; Tohen, M.; Green, A.I.; Gur, R.E.; Kahn, R.; McEvoy, J.; Perkins, D.; Sharma, T.; Zipursky, R.; Wei, H.; Hamer, R.M.; HGDH Study Group (2003b) Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol: Erratum. *American Journal of Psychiatry*. 160(10).
- Nitta M, Kishimoto T, Muller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013; 39(6):1230-1241.
- McClellan, J., Sikich, L., Findling, R. L., et al. (2007) Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS): rationale, design and methods. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 969-978.
- McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Aug;48(8):739-45. PubMed PMID:1883257.
- McEvoy JP. The neuroleptic threshold as a marker of minimum effective neuroleptic dose. *Compr Psychiatry*. 1986 Jul-Aug;27(4):327-35. PubMed PMID: 2873960.



- Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al Pharmacological strategies to counteract antipsychotic induced weight gain and adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:1385-403.
- Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Roshan ZA, Taslimi S et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2014; 53:133-140.
- Möller, H.J; et al. (2008) Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9: 1-13.
- Mozes, T., Ebert, T., Michal, S. E., et al. (2006) An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 393–403.
- Müller N, Krause D, Dehning S, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res.* 2010;121:118–124.
- NICE 2014. Psychosis and schizophrenia in adults - treatment and management (CG178). London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence>
- NICE 2013. Psychosis and schizophrenia in children and young people – recognition and management (CG155). London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg155/evidence>
- Paillère-Martinot, M. L., Lecrubier, Y., Martinot, J. L., et al. (1995) Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 130–133.
- Patel, J. K., Buckley, P. F., Woolsonet, S., et al. (2009) Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophrenia Research*, 111, 9–16.
- Perkins, D. O., Gu, H., Weiden, P. J., et al. (2008) Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 106-113.
- Ranjbar F, Ghanepour A, Sadeghi-Bazargani H, Asadlo M, Alizadeh A. The effect of ranitidine on olanzapine-induced weight gain. *Biomed Res Int* 2013; 2013:639391.
- Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68(6):432-440.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Napolitano, B., et al. (2006) Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 2096-2102.
- Robles, O., Zabala, A., Bombin, I., et al. (2011) Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 405-415.
- Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26(2):219-230.
- Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; 29(1):1-10.



- Schooler, N.; Rabinowitz, J.; Davidson, M.; Emsley, R.; Harvey, P.D.; Kopala, L.; McGorry, P.D.; Van, Hove, I.; Eerdeken, M.; Swyzen, W.; De Smedt, G.; Early Psychosis Global Working Group (2005) Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. [see comment]. *American Journal of Psychiatry*. 162(5): 947 - 953.
- Sevy, S., Robinson, D. G., Sunday, S., et al. (2011) Olanzapine vs risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a life history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Research*, 188, 310-314.
- Shaw, P., Sporn, A., Gogtay, N., et al. (2006) Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of General Psychiatry*, 63, 721–730.
- Sikich, L., Frazier, J. A., McClellan, J., et al. (2008) Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 1420-1431.
- Sikich, L., Hamer, R. M., Bashford, R. A., et al. (2004) A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29, 133–145.
- Singh, J., Robb, A., Vijapurkar, U., et al. (2011) A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biological Psychiatry*, 70, 1179–1187.
- Swadi, H. S., Craig, B. J., Pirwani, N. Z., et al. (2010) A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *International Clinical Psychopharmacology*, 25, 1-6.
- Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47(7):624-630.
- Taylor M, Cavanagh J, Hodgson R, Tiihonen J. Examining the effectiveness of antipsychotic medication in first-episode psychosis. *J Psychopharmacol* 2012; 26(5 Suppl):27-32.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006 Jul 29;333(7561):224. Epub 2006 Jul 6.
- Uchida, H., Suzuki, T., Takeuchi, H., Arenovich, T., and Mamo, D. (2011). Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4): 788-799.
- Van Alphen, C., Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R. ... Van Wel, T. (2012). *Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Van Bruggen, J., Tijssen, J., Dingemans, P., et al. (2003) Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 341–346.
- Van Nimwegen LJ, de Haan L, van Beveren NJ, van der Helm M, van den Brink W, Linszen D. (2008). Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(6):400-5.
- Voruganti LP, Baker LK, Awad AG. New generation drugs and compliance behaviour. *Curr Opin Psych* 2008;21(2), 133-9.
- Wang M, Tong JH, Zhu G, Liang GM, Yan HF, Wang XZ. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2012; 138(1):54-57.



- Wessel TR, Arant CB, Olson MB et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004;292:1179-87.
- Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ, Shao P et al. Metformine for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2012; 169(8):813-821.
- Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68:654-661.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:913-920.
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(6):1205-1218.



7 Psychologische, psychosociale en verpleegkundige interventies

7.1 Inleiding

Zoals in H6 is beschreven is het bij de meeste mensen met een vroege psychose geïndiceerd te starten met farmacologische interventies gericht op het verminderen van psychotische verschijnselen. Naast, of soms in plaats van, farmacologische interventies kunnen ook psychosociale interventies worden ingezet om beter om te leren gaan met de psychotische ervaringen en terugval te voorkomen door het leren kennen van de eigen kwetsbaarheid en de eigen weerbaarheid. Ook bij het onderhouden en/ of verbeteren van contacten met familieleden kunnen psychosociale interventies worden ingezet. Een belangrijk doel van psychosociale interventies is het behouden en/ of hervatten van sociale rollen. Zeker voor de doelgroep van deze module, jonge mensen in een fase waarin juist veel sociale rollen worden opgepakt en verder ontwikkeld, zijn interventies gericht op sociale inclusie cruciaal. Dit kan zowel een direct doel van de interventie zijn, als een gevolg van een afname van belemmeringen voor participatie door de interventie.

In dit hoofdstuk worden de psychosociale interventies belicht die zijn onderzocht bij mensen met een vroege psychose. De interventies die in dit hoofdstuk worden besproken zijn geselecteerd op basis van de gebruikte methode en niet op basis van de uitkomstmaat van de interventie. Er is om die reden enige overlap met H8 waarin interventies die zich richten op het vergroten van de maatschappelijke participatie besproken worden. In dit hoofdstuk worden interventies beschreven waarnaar onderzoek middels RCT's is gedaan bij mensen met een vroeg stadium van een psychotische stoornis: cognitieve gedragstherapie, cognitieve remediatie, familie-interventies en adherence therapie. Daarnaast wordt een aantal interventies besproken waarvoor evidentie is op basis van ander type onderzoek of waarvan alleen onderzoek beschikbaar is waarin (ook) mensen met een psychotische stoornis in een later stadium zijn geïnccludeerd, maar waarvan de werkgroep van mening is dat deze eveneens van belang zijn bij mensen met een vroeg stadium van een psychotische stoornis. Daarbij gaat het om PMT, psycho-educatie, crisisinterventies, interventies tegen zelfbeschadiging en suicide en leefstijlinterventies. In dit geval kan evidentie worden geadapteerd uit de NICE guideline 'Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management' (2014) en vanuit de multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Van Alphen, 2012). Hierbij worden waar nodig aanbevelingen gedaan voor aanpassing van een interventie aan de specifieke kenmerken van de doelgroep van de huidige module.

Uitgangspunt is dat psychosociale interventies kunnen worden aangeboden in combinatie met farmacologische interventies en als eigenstandige interventie. Net als bij farmacologische interventies is de voorkeur van de patiënt een belangrijke factor bij de keuze voor een specifieke interventie. 'Shared decision making' wordt daarom ook bij de keuze voor een bepaalde psychosociale of psychologische interventie aanbevolen. Bij het inzetten van interventies is het van belang rekening te houden met het ontwikkelingsniveau van de patiënt en zijn familie, evenals met zijn emotionele en cognitieve capaciteit inclusief de mogelijkheid tot leren, eventuele zicht- of gehoorproblemen of taalontwikkelingsproblemen.

De volgende uitgangsvraag lag ten grondslag aan dit hoofdstuk:

Uitgangsvraag

1. Wat zijn de voordelen (effectiviteit) en nadelen (bijwerkingen) van verschillende psychologische, psychosociale, verpleegkundige en familie interventies ten opzichte van de vergelijking?



Er is vaak sprake van co-morbiditeit bij psychotische stoornissen. Onderzoek laat zien dat er bij 69% van de mensen met een vroege psychose sprake is van comorbiditeit, die vaak al aanwezig was voor het ontstaan van de psychose (Strakowski et al., 1995). Vaak voorkomende comorbide stoornissen zijn de paniekstoornis (15%), PTSS (29%), OCD (23%), depressie (50%), verslaving (47%) en sociale angststoornis (36%) (Buckley et al, 2009; Pallanti et al., 2004). Voor de behandeling van deze comorbide stoornissen wordt verwezen naar de bijbehorende richtlijnen. Ook transdiagnostische processen kunnen een rol spelen bij het ontstaan en het beloop van psychotische klachten, zoals slaapproblemen, verminderde zelfwaardering en dissociatieve klachten. Voor dergelijke transdiagnostische klachten dienen voor zover aanwezig, bestaande behandelprotocollen te worden ingezet.

Als uitzondering wordt de behandeling van de post-traumatische stress stoornis (PTSS) wel besproken. Reden hiervoor is dat recent onderzoek relevante informatie geeft over de aanpak van PTSS bij psychotische stoornissen. Dit onderzoek laat zien dat de opvatting dat een psychotische stoornis een contra-indicatie is voor het behandelen van co-morbide problematiek niet op feiten is gebaseerd (Van den Berg et al, 2015). Deze bevinding impliceert dat ook bij andere co-morbide stoornissen vooralsnog geen reden is om bestaande richtlijnen niet toe te passen en wordt daarom gezien als exemplarisch voor de behandeling van andere vormen van comorbiditeit.

Over de timing van de verschillende interventies is nog weinig bekend. Er is geen onderzoek dat duidelijk maakt in welke volgorde de verschillende interventies het meest effectief zijn. De timing van de interventies is daarom gebaseerd op consensus tussen patiënt en behandelaar, waarbij zowel inhoudelijke (bv. welke klacht veroorzaakt het meest lijden of met het behandelen van welke klacht wordt het grootste effect op het functioneren verwacht?) of pragmatisch (welke behandeling wordt het meest acceptabel gevonden) overwegingen meegenomen dienen te worden. Consensus tijdens een psychotische episode kan lastig zijn. Het uitgangspunt is (mede) verantwoordelijkheid te geven aan de patiënt waarbij altijd een inschatting noodzakelijk is door de betrokken professionals over de mate waarin dit mogelijk is op basis van professionele expertise.

Onderstaande interventies worden in dit hoofdstuk achtereenvolgens beschreven:

1. Psycho educatie
2. CGT
3. CRT
4. Familie interventies
5. Crisismanagement
6. Voorkomen van zelfbeschadiging
7. Leefstijlinterventies
8. PMT
9. Adherence therapie
10. Behandeling van comorbide stoornissen (waaronder trauma en omgaan met middelengebruik)



7.2 Psycho-educatie

7.2.1 Inleiding

Psycho-educatie betreft het geven van gestructureerde voorlichting over het ontstaan en het beloop van klachten, de impact van deze klachten op het dagelijkse leven en de bestaande behandelopties voor deze klachten. Deze informatie wordt verstrekt door een behandelaar aan individuele patiënten of groepsgewijs waarbij rekening dient te worden gehouden met de aanwezigheid van eventuele symptomen op dat moment, eventuele cognitieve beperkingen, informatie dosering en herhaling.

7.2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Naast het feit dat er geen RCT's zijn gevonden die de effectiviteit van psycho-educatie bij mensen met een vroege psychose aantonen, zijn er ook geen andere studies bekend.

7.2.3 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van psycho-educatie bij mensen met een eerste psychotische episode. Wel is de evidentie voor psycho-educatie beschreven voor patiënten met schizofrenie in de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie (van Alphen, e.a., 2012). De multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie concludeert dat psycho-educatie geen klinisch relevant effect heeft op alle uitkomstmaten maar beveelt de interventie wel aan op basis van goed behandelbaarsschap. Goed behandelbaarsschap veronderstelt (krachtens de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst, de WGBO) goede voorlichting over de ziekte, de behandelmogelijkheden, de bijwerkingen en de gevaren van de behandeling. Op deze wijze is psycho-educatie in elke behandeling verweven.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Vaak wordt gedacht dat mensen somber worden van educatie over psychische problemen en een toename van inzicht. Hiervoor ontbreekt echter bewijs. Er wordt in de literatuur geen consistent bewijs gevonden voor een negatief effect van psycho-educatie op stemming (Pijnenborg et al., 2013).

Patiënten perspectief

Iedere patiënt heeft recht op informatie over de stoornis, de behandelmogelijkheden, de bijwerkingen en de gevaren van de behandeling op basis van de WGBO.

Naast het recht op informatie is het voor de patiënt van belang dat aangesloten wordt bij de fase waarin hij zit. Een patiënt in een crisissituatie heeft behoefte aan een andere type voorlichting dan patiënten in de stabilisatiefase. Hierbij dient gedurende de gehele behandeling plaats te vinden, aansluitend op de specifieke beleving van de patiënt en zijn familie.

Het tempo waarin informatie aangeboden dient te worden varieert sterk tussen patiënten. Het is van belang de psycho-educatie vanuit een herstelgericht kader te geven, waarbij de patiënt de gelegenheid krijgt de psychische klachten in te bedden in het eigen narratief. Onderdeel van psycho-educatie is normaliseren van de psychotische ervaringen en het in kaart brengen van toekomstperspectief.

Bij mensen met een vroege psychose sluit individuele psycho-educatie vaak beter aan dan psycho-educatie in groepsverband.



Perspectief naastbetrokkenen

Voor familie en naastbetrokken is een eerste psychose veelal erg emotioneel. Zorg, ontwetendheid en verdriet staan vaak centraal. Hiervoor dient aandacht te zijn tijdens de behandeling door uitleg te geven (psycho-educatie) gebruik makend van dezelfde hoopgevende boodschap als aan patiënten met een eerste psychose.

De multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (van Alphen, e.a., 2012) concludeert dat is aangetoond dat psycho-educatieve interventies met gezinnen en familieleden bij patiënten met schizofrenie tot significant minder terugval en opnames leiden. Ook verbetert de medicatietrouw. Lange termijn interventies hebben een grotere impact op patiënten dan korte termijn interventies (Pfammatter et al., 2006). Naar verwachting is deze conclusie ook van toepassing op patiënten met een vroege psychose.

Psycho-educatie wordt in de praktijk zowel individueel als in groepen aangeboden, afhankelijk van de fase en de individuele voorkeuren van familieleden.

Professioneel perspectief

In het verleden lag de nadruk bij psycho-educatie sterk op symptomen en verlies. Tegenwoordig vindt er een verschuiving plaats en wordt de informatie veel meer gericht op symptomen en vanuit een herstelgericht kader aangeboden. Psycho-educatie zou dan een gemeenschappelijke taal kunnen bevorderen. Het aanbieden van psycho-educatie in combinatie met interventies die functioneel herstel bevorderen zou destigmatiserend kunnen werken (Van Zelst, 2009). Veel zorgverleners vinden het lastig om een DSM classificatie (met name schizofrenie) met de patiënt te bespreken.

Middelenbeslag

Informeren van de patiënt over de ziekte, de behandelmogelijkheden, de bijwerkingen en de gevaren van de behandeling dient als vast onderdeel van iedere behandeling plaats te vinden. De middelen die hiermee gemoeid zijn, zijn verwaarloosbaar.

Organisatie van zorg

Voor het zorgvuldig kunnen informeren van patiënten is voldoende kennis nodig bij de medewerkers werkzaam in de zorg voor mensen met een vroege psychose. De meeste teams zullen psycho-educatie reeds hebben opgenomen in hun behandelplan waardoor er geen aanpassingen in het zorgproces nodig is. Het is van belang psycho-educatie vanaf het begin van de behandeling constant in te zetten waarbij hulpverleners dezelfde informatie en uitgangspunten dienen te hanteren. Hiervoor dienen medewerkers op de hoogte te zijn van ontwikkelingen in het denken over psychische klachten en dit op heldere wijze te kunnen verwoorden. Zij dienen op de hoogte te zijn van twijfels aan de validiteit van huidige classificatiesystemen en de psycho-educatie met name op symptomen te richten en een herstelgerichte boodschap uit te dragen. Hulpverleners binnen een behandelteam voor mensen met een vroege psychose zouden een consistente en hoopgevende boodschap aan hun patiënten moeten overbrengen. Hierbij is de fase waarin de patiënt zit en de mate waarin hij (en zijn familie) inzicht heeft en open staat voor specifieke informatie leidend voor de manier, de hoeveelheid en de inhoud van psycho-educatie die wordt aangeboden.

Maatschappelijk perspectief

Wanneer iemand informatie heeft over de aanwezige psychische klachten en de bijbehorende DSM classificatie, rijst de vraag met wie deze informatie te delen. Zeker in werksituaties, maar ook in het privéleven, speelt de vraag in hoeverre openheid gewenst is naar verschillende partijen. Hulpverleners kunnen patiënten ondersteunen bij het maken van deze afwegingen. Het bespreken van deze vraag in het verlengde van psycho-educatie dan ook geïndiceerd. Kenniscentrum Phrenos heeft hiervoor de CORAL tool van Kings College vertaald



(http://www.kenniscentrumphrenos.nl/wp-content/uploads/2015/06/CORAL-NL_def.pdf). Met behulp van dit instrument kunnen hulpverleners met patiënten in gesprek gaan over de voors- en tegens van openheid.

7.2.4 Aanbevelingen

Ondanks de conclusie dat psycho-educatie geen klinisch relevant effect heeft op alle uitkomstmaten dient psycho-educatie, in lijn met de WGBO, altijd te worden aangeboden gedurende de gehele behandeling (1C).

Het wordt geadviseerd psycho-educatie herstelgericht aan te bieden. Informatie over symptomen en functionele klachten in relatie tot het dagelijks leven is relevanter dan het bespreken van DSM classificaties (1C).

Psycho-educatie dient als vaste interventie geïntegreerd te worden aangeboden aan mensen met een vroege psychose waarbij rekening gehouden dient te worden met de specifieke beleving van een patiënt/ familie en de fase waarin men zit (1B).

7.3 Cognitieve gedragstherapie

7.3.1 Inleiding

Cognitieve gedragstherapie (CGT) is een verzamelnaam voor gestructureerde en geprotocolleerde psychologische interventies, waarbij dysfunctionele gedachten in kaart worden gebracht en uitgedaagd. Uitgangspunt is dat kerncognities en leefregels tot stand komen door vroegere gebeurtenissen en interacties met de omgeving. Deze kerncognities en leefregels zijn de basis voor automatische betekenisgeving aan gebeurtenissen in het hier en nu. De kernbezigheid van CGT is het opstellen van een individuele casusformulering waarin duidelijk wordt welke individuele gedachten in welke situaties tot welke emotionele en gedragsproblemen leiden. In samenwerking worden die gedachten nader onderzocht en worden meerdere verklaringen gezocht. Veelal zal een gedragsexperiment bepaalde opvattingen bevoordelen boven andere opvattingen. Bij veranderde opvattingen en gedachten zullen lijdensdruk en vermijdingsgedrag afnemen. Cognitieve gedragstherapie bij psychose richt zich op het verminderen van negatieve emoties zoals angst en depressie die het gevolg zijn van interpretaties van de patiënt van gebeurtenissen in zijn leven. Alle patiënten kenmerken zich door bepaalde gedachten tendensen bij gebeurtenissen. Zij hebben deze zelfde gedachten voortdurend, bijvoorbeeld: "andere mensen vinden mij stom" denkt de sociale fobicus; "ik doe niks goed en ik zal het ook nooit kunnen veranderen" denkt de depressieve patiënt; "ik ben veel te dik en moet gedisciplineerd lijnen" denkt de anorexia patiënt; "ik moet 12 keer mijn handen wassen, om te voorkomen dat moeder ziek wordt" denk de dwangmatige patiënt; ik moet mijn stemmen gehoorzamen, want zij zijn machtig en zullen mij anders kwaad doen" denk de hallucinerende patiënt; "anderen zijn erop uit om mij kwaad te doen" denkt de paranoïde patiënt. De methode van cognitieve gedragstherapie is het gezamenlijk onderzoeken van gedachten bij gebeurtenissen en mogelijke andere gedachten over diezelfde gebeurtenissen. Deze gezamenlijke onderzoekende houding kenmerkt cognitieve gedragstherapie; het is teamwork. De therapeut draagt daarbij geen oplossingen en ook geen suggesties aan, maar gebruikt Socratisch vragen om de patiënt aan het denken te brengen over de toedracht van gebeurtenissen zoals het horen van een stem of het niet vertrouwen van anderen (Socrates was van mening dat je filosofiestudenten moet leren systematisch na te denken en nieuwsgierig te zijn als een filosoof. Hij deed dat door zijn studenten eindeloos veel vragen te stellen over hun antwoorden en zo deze filosofische denkstijl te bevorderen). Socratisch vragen zet aan tot het afwegen van alle mogelijke redenen, gedachten en motieven door de patiënt. De therapeut let daarbij voortdurend of de patiënt denkt, voelt, twijfelt en heroverweegt. Dat is de kern van het cognitief gedragstherapeutisch proces. Bij groeiende onzekerheid over de betekenis of het gevaar van situaties moet een gedragsexperiment uitkomst bieden. Als de patiënt twijfelt of het



niet gehoorzamen aan stemmen tot straf leidt, moet het niet navolgen van opdrachten van de stemmen uitwijzen of die straf daadwerkelijk volgt of dat de stem wel dreigt, maar niet handelt.

Als de patiënt twijfelt dat zijn gedachten door anderen gehoord worden, moet het een week lang gedachten uitzenden zoals 'je haar staat in brand', 'je hebt een bloedneus', 'er kruipt een insect je oor in' uitwijzen en of anderen inderdaad deze gedachten waarnemen door er op te reageren of niet. Ervaringsleren verandert de patiënt. Door het aan den lijve ondervinden dat reizen met het openbaar vervoer zonder incidenten verloopt, zal de achterdocht naar medereizigers doen afnemen.

Een meer algemene levensles die cognitieve gedragstherapie met zich meebrengt is dat gedachten niet noodzakelijkerwijs een weergave van de werkelijkheid zijn en dat je niet te veel moet vertrouwen op je eigen gedachten en meerdere mogelijkheden moet afwegen en liefst ook bespreken met anderen.

De primaire uitkomstmaat van cognitieve gedragstherapie kan variëren van een afname van specifieke symptomen, tot een afname van stress en preoccupatie met symptomen. CGTp verwijst naar cognitieve gedragstherapie die bedoeld is om disfunctioneel betekenisgeving, emoties (bijv angst) en gedrag (bijvoorbeeld vermijding) die samengaan met positieve symptomen te doen afnemen. Ook kan CGT gericht zijn op andere uitkomstmaten, zoals middelengebruik, herstel of suicidaliteit. Daarnaast worden vaak secundaire effecten als heropnames en dagelijks functioneren bekeken.

7.3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Dertien studies rapporteerden over CGT (JACKSON2009, FOWLER2009, HADDOCK1999, LEWIS2002, LECOMTE 2008, MADIGAN2013, POWER2003, JOLLEY2003, EDWARDS2011, PENN2011, JACKSON2005, JACKSON2008 en MAK2007). Voor algemene kenmerken per studie zie tabel 7.1.

Studie	Land	Diagnose	Gemm. Leeftijd	Interventies	N	Treatment (weken)	Follow-up (weken)
JACKSON2009	Australië	FEP	23,3	CGT (social recovery) vs TAU	62	26	52
FOWLER2009	Verenigd Koninkrijk	Vroege psychose	29	CGT (social recovery) vs TAU	50	39	-
HADDOCK1999	Verenigd Koninkrijk	Early psychosis (schizofrenie<5jr)	29	CGT (individueel) vs ST	21	5 (without booster ses.)	
LEWIS2002	Verenigd Koninkrijk	FEP	21	CGT vs ST vs TAU	315	8	78
LECOMTE 2008	Canada	FEP (incl bipolar)	24,8	CGT (groep) vs Social Skills Training vs WL	129	13	-
MADIGAN2013	Ierland	FEP (incl bipolar)	27,8	CGT (group) vs TAU	88	13	52
POWER2003	Australië	FEP	15-29	CGT vs EPPIC TAU (bij suicidale participanten)	56	10	26



JOLLEY2003	Verenigd Koninkrijk	FEP	-	CT vs TAU	21	26	-
EDWARDS2011	Australië	FEP	21,4	CGT vs EPPIC TAU (bij therapie resistente participanten)	25	12	24
PENN2011	Verenigde staten	FEP	22,2	CGT (individueel) vs OASIS	46	24	37
JACKSON2005	Australië	FEP (incl bipolar)	22,5	CGT vs EPPIC TAU	91	52	-
MAK2007	China	FEP	24	CGT vs Waitlist	48	39	65
JACKSON2008	Australië	FEP	22,3	CGT vs EPPIC TAU and befriending	62	14	52

De studies rapporteerden de uitkomsten direct na behandeling (8-52 weken) en op de lange termijn (24-78 weken). Op enkele uitkomsten was direct na de behandeling de effectschatting in het voordeel van CGT maar niet statistisch significant. Het ging om de volgende uitkomsten: positieve symptomen (SMD= -0.22 [BI: -0.54, 0.11]), kwaliteit van leven (SMD= -0.23 [BI: -0.59, 0.13]). Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor totale symptomatologie (SMD= -0.12 [BI: -0.36, 0.13]), en negatieve symptomen (SMD= 0.09 [BI: -0.15, 0.33]), depressie (SMD= -0.10 [BI: -0.31, 0.12]), angst (SMD= -0.02 [BI: -0.47, 0.43]), (psycho)sociaal functioneren (SMD= -0.02 [BI: -0.47, 0.42]) globaal welbevinden (SMD= -0.06 [BI: -0.51, 0.39]), ziekenhuisopname (RR= 1.13 [BI: 0.50, 2.53]) en suïcide (RR= 1.00 [BI: 0.07, 14.95]).

Op de lange termijn had CGT een significant effect op positieve symptomen (SMD= -0.28 [BI: -0.53, -0.04]) en kwaliteit van leven (SMD= -0.36 [BI: -0.70, -0.02]). Verder was op enkele uitkomsten de effectschatting in het voordeel van CGT maar was deze niet statistisch significant. Het ging om de volgende uitkomsten: totale symptomen (SMD= -0.23 [BI: -0.51, 0.06]), relapse (RR= 0.69 [BI: 0.34, 1.41]), (psycho)sociaal functioneren (-0.22 [BI: -0.70, 0.26]). Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor negatieve symptomen (SMD= -0.18 [BI: -0.55, 0.18]), remissie (RR= 1.09 [BI: 0.51, 2.31]), globaal welbevinden (SMD= 0.02 [BI: -0.46, 0.50]), ziekenhuisopname (SMD= -0.09 [BI: -0.69, 0.52]) en suïcide (RR= 0.81 [BI: 0.05, 12.26]).

Subgroepen

Voor subgroepen van CGT (CGT, CGT in groepen en CGT recovery) was er direct na behandeling en op de langere termijn vaak geen statistisch significant effect op uitkomsten. Hoewel er wel uitzonderingen waren. CGTp had namelijk een significant effect op positieve symptomen direct na behandeling (SMD= -0.52 [BI: -0.98, -0.06]) en op de langere termijn (SMD= -0.36 [BI: -0.66, -0.06]). Opgemerkt dient te worden dat er ook een enorm groot effect is gevonden van CGTp op het aantal opname dagen (SMD= -2.87 [BI: -4.24, -1.50]), vanwege de grootte van het effect en de kleine N (=19) moeten bij deze uitkomst serieuze kanttekeningen worden geplaatst.

Vergelijking tussen twee actieve interventies

In één studie (JACKSON2008) met 62 deelnemers werd CGT vergeleken met een andere interventie (Befriending). Metingen zijn verricht direct na de behandeling (14 weken) en op de lange termijn (52 weken). De effectschatting was na behandeling op de uitkomst negatieve symptomen (SMD= -0.46 [BI: -0.96, 0.05]) en



(psycho)sociaal functioneren (SMD= -0.40 [BI: -0.90, 0.11]) in het voordeel van CGT, maar de resultaten waren niet statistisch significant. Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor positieve symptomen (SMD= -0.05 [BI: -0.55, 0.45]).

Op de lange termijn was de effectschatting op de uitkomst negatieve symptomen (SMD=-0.37 [BI: -0.87, 0.13]) in het voordeel van CGT en voor terugval (RR= 1.35 [BI: 0.65, 2.80]) in het voordeel van Befriending, maar de resultaten waren niet statistisch significant. Op positieve symptomen (SMD=-0.08 [BI: -0.58, 0.42]) en (Psycho)sociaal functioneren (SMD=-0.08 [BI: -0.58, 0.41]) was geen statistisch significant of klinisch relevant verschil.

7.3.3 Conclusies

CGT vs TAU

Direct na de behandeling

⊕⊕⊕○	<i>Depressieve symptomen</i> Het is aannemelijk dat CGT direct na de behandeling een klinisch relevant effect heeft op depressieve symptomen**. ** MADIGAN2013; EDWARDS2011; FOWLER2009; PENN2011; JACKSON2005+2009
⊕⊕○○	<i>Positieve en negatieve symptomen, angst, ziekenhuisopname (aantal personen), (psycho)sociaal functioneren en kwaliteit van leven</i> Er zijn aanwijzingen dat CGT direct na de behandeling een klinisch relevant, maar niet statistisch significant, effect heeft op positieve* en negatieve** symptomen, kwaliteit van leven, (psycho)sociaal functioneren+ en ziekenhuisopname (aantal personen)++. * LEWIS2002; LECOMTE2008; MADIGAN2013 ** LECOMTE2008; MADIGAN2013; PENN2011; JACKSON2005; EDWARDS2011 + PENN2011; JACKSON2005; FOWLER2009; EDWARDS2011 ++ FOWLER2009; PENN2011; JOLLEY2003
⊕○○○	<i>Suicide, ziekenhuisopname (dagen) en globaal welbevinden</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat CGT direct na behandeling een positief effect heeft op het voorkomen van suicide, ziekenhuisopname (dagen)* en globaal welbevinden**. *PENN2011; JOLLEY2003 ** MADIGAN2013; EDWARDS2011

bij 52-78 weken follow-up

⊕⊕⊕○	<i>Positieve symptomen en kwaliteit van leven</i> Het is aannemelijk dat CGT op de lange termijn een klein effect heeft op positieve symptomen (SMD=-0.28 [BI: -0.53, -0.04])* en op kwaliteit van leven** *PENN2011; EDWARDS2011; MADIGAN2013; LEWIS2002 ** PENN2011; EDWARDS2011; MADIGAN2013; POWER2003
⊕⊕○○	<i>Negatieve symptomen, remissie, terugval, ziekenhuisopname en (psycho)sociaal functioneren</i>



	Er zijn aanwijzingen dat CGT op de lange termijn geen klinisch relevant effect heeft op terugval* en (psycho)sociaal functioneren**, mentaal welbevinden (negatieve symptomen)#, ziekenhuisopname## en remissie###. *HADDOCK1999 ** PENN2011; EDWARDS2011 # PENN2011; EDWARDS2011; MADIGAN2013; ## PENN2011 ### EDWARDS2011
--	---

⊕○○○	<i>Voorkomen van suïcide en globaal welbevinden</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat CGT op de lange termijn een klinisch relevant effect heeft op het globaal welbevinden en het voorkomen van suïcide. EDWARDS2011; MADIGAN2013
------	---

CGT vs Befriending (active control)

Direct na de behandeling

⊕⊕○○	<i>Positieve en negatieve symptomen en (psycho)sociaal functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat CGT en Befriending direct na de behandeling niet klinisch relevant verschillen in effect op positieve en negatieve symptomen en (psycho)sociaal functioneren. JACKSON2008
------	---

bij 52 weken follow-up

⊕⊕○	<i>Positieve en negatieve symptomen, terugval en (psycho)sociaal functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat CGT en Befriending na een jaar niet klinisch relevant verschillen in effect op positieve en negatieve symptomen, terugval en (psycho)sociaal functioneren op de lange termijn. JACKSON2008
-----	--

7.3.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van cognitieve gedragstherapie. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

7.3.5 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

Een groot probleem in het analyseren van de studies die gedaan zijn naar CGT bij patiënten met een vroege psychose is de mate van heterogeniteit van de interventie. Hierdoor zijn studies niet goed met elkaar te vergelijken. Dit betreft zowel het doel van de interventies als de methode (bv. individuele CGT aangeboden vs. groepsbehandeling). Daarnaast zijn er andere interventies die weliswaar cognitief van aard zijn en in de NICE guideline CGT genoemd worden, terwijl ze strikt genomen geen CGT zijn, zoals motivational interviewing bij Madigan (2013), Group Recovery Intervention Program van Penn (2011) en Cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) van Jackson (2005).

Ook de definitie van First Episode Psychosis varieert tussen studies. Soms zijn bipolaire patiënten geïncludeerd (Lecomte, Madigan, Jolley en Jackson 2005); soms gaat het om de eerste vijf jaar (Haddock, 1999), soms de



eerste opname of tweede opname kort na de eerste opname (Lewis, 2002). In de volwassenen psychiatrie is bekend dat individuele casusformulering gebaseerde CGT effecten heeft op psychotische symptomen zoals wanen en hallucinaties, terwijl groepsaanpakken met one-size-fits-all training mindere of geen resultaten hebben. De interventies die bekeken zijn betreffen alle generieke CGT. Tegenwoordig is het meer en meer gebruikelijk om specifiekere behandelprotocollen gericht op scherp gedefinieerde symptomen (zoals achterdocht, of stemmen die een negatief zelfbeeld versterken) in te zetten. Naar de effecten van deze specifieke behandelingen is bij deze doelgroep nog onvoldoende onderzoek gedaan.

Er is geen kosten-effectiviteit berekend voor CGT bij FEP. CGT bij psychose maakt wel deel uit van de Early Intervention services in het Verenigd Koninkrijk. Daar blijkt dat de services kostenbesparend zijn in vergelijking met Child and Adolescent Mental Health services (McCrone et al., 2010, 2013).

Patiëntenperspectief

Voor patiënten die in hun sociale omgeving weinig gelegenheid hebben om over hun beleving en gevoelens te praten is het op een normaliserende manier in gesprek gaan over de belevingen erg prettig. Dit geldt des te meer wanneer het gesprek tot inzichten leidt waarmee zij en anderen beter om kunnen gaan met de belevingen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Gewenste effecten van CGT worden beschreven bij 'conclusies'. Een recente studie van Goldsmith et al (2015) toont negatieve uitkomsten (toename van symptomen) voor CGT als de therapeutisch relatie als slecht wordt beoordeeld en de behandeling desondanks niet beëindigd wordt. De behandelrelatie is dus een belangrijke mediator van het effect van CGT. Verder zijn geen ongewenste effecten van CGT bekend.

Professioneel perspectief

Het toepassen van losse onderdelen van CGT bij psychotische stoornissen is niet effectief. Behandeling werkt alleen wanneer het totale pakket (incl. casusconceptualisatie en huiswerk) wordt toegepast (Flach et al., 2015). CGT bij psychosen kan ook effectief zijn als iemand antipsychotica weigert (Morrison et al., 2014) en kan dus in dat geval gestart worden.

CGT kan ook door anderen dan psychologen worden uitgevoerd, zoals verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten. Hiervoor is adequate scholing vooraf van belang. In Nederland is er een erkende opleiding tot cognitief gedragstherapeutisch werker bij de VGCT voor o.a. verpleegkundigen. Een gedegen opleiding en verplichte herregistratie zal bevorderlijk zijn voor de kwaliteit van de behandeling. Supervisie door een in CGT geschoolde psycholoog is daarbij een vereiste.

Middelenbeslag

In vroege psychoseteams zijn vaak te weinig fte psychologen om CGT aan te bieden zoals nodig. In de praktijk is om deze redenen CGT niet voor iedere patiënt voor wie CGT geïndiceerd is toegankelijk. Supervisie kan niet worden gedeclareerd, dit vormt een bedreiging voor de kwaliteit van CGT.

7.3.6 Aanbevelingen

CGT is aan te bevelen als interventie bij patiënten met een vroege psychose gericht op het verminderen van positieve en negatieve symptomen en het verbeteren van de kwaliteit van leven en (psycho)sociaal functioneren.(1A)

Tijdens de behandeling wordt geleerd een verband te leggen tussen gedachten, gevoelens en gedrag en de huidige en eerdere symptomen en percepties van en opvattingen over symptomen te her-evalueren. Hierbij is het voorkomen of verhelpen van functioneel verval uitermate relevant en dient dan ook als doel mee te worden



genomen in de behandeling. Daarnaast is het aan te bevelen de behandeling tenminste een van de volgende componenten te laten bevatten: 1) het monitoren van gedachten, gevoelens en gedrag in relatie tot de huidige en eerdere symptomen 2) stimuleren van coping strategieën 3) stressreductie en/ of 4) het verbeteren van het functioneren*. (2A)

Het is te overwegen de principes en technieken van cognitieve therapie naast door psychologen ook uit te laten voeren door verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten als onderdeel van een CGT traject waarbij een CGT therapeut de regie heeft. Aan deze toepassing dient intensieve scholing vooraf te gaan. (2B)

De effecten van CGT op suïcide, ziekenhuisopname (dagen) en globaal welbevinden zijn onvoldoende onderzocht om aanbevelingen op te baseren. (2C)

NB. Een goede therapeutische relatie is een noodzakelijke voorwaarde voor een effectieve CGT behandeling.

*bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de NICE richtlijn voor de behandeling van Psychose en Schizofrenie (NICE guideline psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014).

7.4 Cognitieve remediatie training

In de dagelijkse omgang met mensen met psychotische stoornissen komen cognitieve functiestoornissen vaak al snel duidelijk naar voren. Deze stoornissen staan participatie in het dagelijkse leven in de weg. Vaak is het functioneren van mensen met cognitieve functiestoornissen in werksituaties slechter dan dat van mensen met een psychotische kwetsbaarheid zonder cognitieve functiestoornissen. Daarnaast gaan cognitieve functiestoornissen samen met een slechter sociaal functioneren. Tenslotte kunnen cognitieve functiestoornissen de totstandkoming van een coherent herstelverhaal in de weg staan.

Onder cognitieve remediatie vallen niet-medicamenteuze interventies die bedoeld zijn om het cognitief functioneren te verbeteren. Over het algemeen is het directe doel van cognitieve revalidatie het bewerkstelligen van een duurzame verbetering van de cognitieve functies, met als uiteindelijk doel het functioneren in het dagelijkse leven te verbeteren. Soms is de behandeling gericht op een tijdelijke verbetering van de cognitieve functies met als hoofddoel een nieuwe vaardigheid aan te leren. Cognitieve remediatie is een verzamelnaam voor interventie die door middel van een protocol bestaande uit herhaalde oefening ('drill and practice') en/ of het trainen van strategieën beogen de cognitieve functies te verbeteren. Ook compensatie door aanpassing van de omgeving of inzet van hulpmiddelen wordt vaak onder cognitieve remediatie geschaard. Hieronder valt bijvoorbeeld het ordenen van kleding, zodat voor elke dag een schone set klaar ligt, SMS-berichten die herinneren aan een afspraak of medicatie-inname of palmtops waarop een schema met dagelijkse activiteiten geprogrammeerd is.

Oefeningen kunnen zowel met potlood en papier als op een computer worden aangeboden.

CRT gaat niet over *wat* patiënten denken, maar over *hoe* zij denken. Tijdens de therapie oefenen patiënten met verschillende taken waarbij *set shifting* en centrale coherentie een belangrijke rol spelen. Centraal in de behandeling staan het vergroten van inzicht in de eigen denkstrategieën, het aanleren van meer adaptieve strategieën en om deze nieuwe strategieën op dagelijkse situaties toe te passen.



7.4.1 Wetenschappelijke onderbouwing

In tegenstelling tot de andere vergelijkingen heeft hier geen update plaats gevonden van de evidentie uit de NICE richtlijnen. Zeven studies rapporteerden over CRT bij mensen met een vroege psychose (HEGDE2012, UELAND2004, URBEN2012, WYKES2007, HANSEN2012, EACK2007 en EACK2009) Voor algemene kenmerken per studie zie tabel 7.1.

Tabel 7.1

Studie	Land	Diagnose	Gemid leeftijd	Interventies	N	Treatment (wkn)	Follow-up (wkn)
HEGDE2012	India	Schizofrenie eerste episode	29,3	CRT vs TAU	45	8	-
UELAND2004	Noorwegen	FEP (incl bipolar, N=1 major depr)	15,3	CRT vs TAU	26	26	52
URBEN2012	Zwitserland	FEP (35% ARMS)	15,61	CRT vs computer game	32	8	26
WYKES2007	Verenigd Koninkrijk	FEP (excl bipolar)	18,2	CRT vs TAU	40	14	26
HANSEN2012	Denemarken	FEP (min 1 jaar behandeling)	33	CRT (cognitive adaptation) vs ACT	62	26	39
EACK2007	Verenigde Staten	FEP	26,14	CRT vs PE	38	52	-
EACK2009	Verenigde Staten	FEP (exl bipolar)	25,9	CRT vs PE	58	104	-

In een meta-analyse met 2 vergelijkingen (CRT vs. TAU; en CRT vs. PE) en een subgroep voor gespecialiseerde TAU (ACT), is onderzocht of CRT effect heeft op: symptomen, welbevinden, ziekenhuisopname, kwaliteit van leven en cognitief-, (psycho)sociaal- en executief functioneren (forest plots zie bijlage 7.E). De studies rapporteerden de uitkomsten direct na behandeling (8-26 weken) en op de lange termijn (26-52 weken).

Op een gedeelte van de uitkomsten was de effectschatting in het voordeel van de CRT maar was niet statistisch significant. Het ging om de volgende uitkomsten: negatieve symptomen (SMD=-0.76 [BI: -1.97, 0.45]) en globaal welbevinden (SMD=-0.27 [BI: -0.66, 0.12]). Voor de uitkomsten psychosociaal functioneren (SMD=0.31 [BI: -0.44, 1.06]), korte- (SMD= 0.30 [BI: -0.56, 1.15]) en lange termijn geheugen (SMD= 0.51 [BI:-0.30, 1.31]) was de effectschatting in het voordeel van de controlegroep, maar ook hier was het niet statistisch significant. Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor totale symptomatologie (SMD= 0.05 [BI: -0.49, 0.59]), positieve symptomen (SMD=-0.07 [BI: -0.44, 0.30]), ziekenhuisopnamedagen (SMD=0.05 [BI: -0.49, 0.59]), executief functioneren (SMD=0.01 [BI: -0.39, 0.41]) en sociaal functioneren (SMD= -0.05 [-0.55,0.44]).

Op de lange termijn was de effectschatting op de uitkomst: totale symptomatologie (SMD= -0.40 [BI: -1.22, 0.42]), negatieve symptomen (SMD=-0.23 [BI: -0.89, 0.43]) en executief functioneren (SMD=-0.38 [BI:-0.88, 0.12]) in het voordeel voor CRT, alleen zij waren statistisch niet significant. Voor de uitkomsten korte (SMD= 0.27 [-0.54, 1.09])



en lange termijn geheugen (SMD= 0.29 [BI:-0.29, 0.87]) was effectschatting in het voordeel van de controlegroep, maar ook hier was het niet statistisch significant. Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor positieve symptomen (SMD=-0.08 [BI: -0.51, 0.34]), kwaliteit van leven (SMD=-0.18 [BI: -0.68, 0.32]) en psychosociaal functioneren (SMD=-0.00 [BI: -0.44, 0.44]).

In een studie (EACK2009) met 58 deelnemers werd CRT vergeleken met een andere interventie (PE met Illness management). Metingen zijn verricht direct na de behandeling (104 weken). CRT was effectiever op de uitkomst totale symptomatologie (SMD= -0.72 [BI: -1.25, -0.19]), negatieve symptomen (SMD= -0.96 [BI: -1.51, -0.41]), globaal welbevinden (-0.86 [BI: -1.41, -0.32]). De effectschatting voor depressie (SMD= -0.41 [BI: -0.93, 0.11]), executief functioneren (SMD= -0.20 [-0.72, 0.32]), korte termijn geheugen (SMD= -0.32 [-0.84, 0.20]) en sociaal functioneren (SMD=-0.83 [-1.37,-0.30]) was ook in het voordeel van CRT, maar de resultaten waren niet statistisch significant. Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor lange termijn geheugen (SMD= 0.05 [-0.47, 0.57]).

Op het gebied van functioneren werd in deze studie na 104 weken interventie significante effecten gevonden voor: aantal personen dat deelneemt aan arbeid (RR=0.55 [0.36,0.85]) en functioneren in arbeid (SMD=-0.76 [BI: -1.30,-0.23]. Deze laatste uitkomst werd gemeten met de MRAI, subschaal employment.

Resultaten (aanvulling met recente literatuur)

In een goed uitgevoerd systematisch review (Revell et al. 2015) werd het effect van CRT onderzocht bij personen met een vroege psychose. Hoewel de review goed is uitgevoerd, is een tekortkoming voor deze module dat er geen onderscheid is gemaakt tussen controle condities (specialized) TAU, Social contact, Enriched supportive therapy, Occupational therapy). Hierdoor zijn alle studies zonder differentiatie in separate vergelijkingen of subgroepen in één meta-analyse verwerkt. Maar omdat het een zeer recente review is met een aantal aanvullende studies en er een gemiddeld effect-size voor alle cognitieve uitkomsten is berekend, wordt deze toch meegenomen in de literatuurreview van deze module en worden de resultaten vergeleken met de resultaten van de meta-analyse in deze module.

In Revell et al. 2015 werden twaalf studies met in totaal 615 deelnemers (gem leeftijd= 21,8 en 37% was vrouw) geïnccludeerd, die deels overlappen met de studies in de meta-analyse van de module. Na behandeling waren er een groot aantal uitkomsten niet statistisch significant beter dan de controle conditie: globale cognitie (SMD= 0.13 (95% BI -0.04, 0.31); I²= 0%; N=615), snelheid van informatieverwerking (SMD= 0.19; -0.01, 0.40 (N=487), werkgeheugen SMD= 0.19; 95% BI -0.00, 0.38 (N=557), visueel leren en geheugen(SMD=0.09 (95% BI -0.10, 0.29; N=516), aandacht/ vigilantie (SMD=0.06 (95% BI -0.31, 0.44; N=107), redeneren/ probleem oplossen(SMD= 0.21 (95% CI -0.03, 0.45; N=473) en sociale cognitie (SMD=0.30 (95% BI -0.00, 0.61; N=117). Op verbaal leren en geheugen werd een klein effect gevonden van CRT (SMD= 0.23 (95% BI 0.01, 0.46; N=513). Een statistisch significant effect maar klinisch niet relevant werd gevonden op globale symptomen (SMD= 0.19 (95% BI 0.02, 0.36); I²=0% N=615) en functioneren (SMD= 0.18; (95% BI 0.01, 0.36); I²=0%; N=615).

In 2014 verscheen een studie die niet opgenomen is in de meta-analyse van Revell, waarin early intervention service met CRT vergeleken wordt met early intervention service zonder CRT (Østergaard-Christensen et al., 2014). In deze RCT (n=98) werd geen verbetering van functioneren (de primaire uitkomstmaat) gevonden, wel een significante verbetering van zelfvertrouwen, symptomen en verbaal geheugen. De verbetering van verbaal geheugen werd ook tijdens de follow-up gemeten. Ook de prestaties op een werkgeheugen taak waren tijdens de follow-up significant beter in de experimentele groep.



Concluderend

Het effect van CRT op de meeste uitkomsten is klein en statistisch niet significant. Alleen op 'verbaal leren en geheugen' werd een klein significant effect gevonden. Dit domein lijkt het meest beïnvloed te worden door CRT. In tegenstelling tot de meta-analyse van de module, die literatuur tot 2013 beslaat werd er een significant positief effect op functioneren gevonden, maar dit betreft een klinisch niet relevant verschil.

Vertrouwen in de uitkomsten (GRADE)

Hoewel er meer deelnemers en studies per uitkomstmaat zijn geïnccludeerd dan in de meta-analyse van de module komen er ook geen precieze resultaten uit (imprecision). Verder zijn de controle condities zeer heterogeen.

Er is voor de meeste uitkomsten een beperkt vertrouwen in de schatting van het effect (een lagere waardering vanwege onnauwkeurigheid en indirectheid)

7.4.2 Conclusies

Direct na de behandeling

⊕⊕○○	<i>Positieve symptomen, globaal welbevinden,(psycho)sociaal en executief functioneren</i> Er zijn aanwijzingen dat CRT geen klinisch relevant effect heeft op positieve symptomen*, globaal welbevinden* en executief functioneren** en psychosociaal functioneren. * URBEN2012, UELAND2004, HANSEN2012 ** UELAND2004, WYKES2007# URBEN2012
------	--

⊕○○○	<i>Negatieve symptomen, ziekenhuisopname, korte en lange termijn geheugen</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat CRT een klinisch relevant effect heeft op negatieve** symptomen, ziekenhuisopname*, korte*** en lange termijn geheugen***. *URBEN, 2012, UELAND, 2004 **URBEN, 2012, UELAND, 2004, HEDGE, 2012, HANSEN, 2012 *** UELAND, 2004
------	---

bij 26-52 weken follow-up

⊕⊕○○	<i>Positieve symptomen, globaal welbevinden, kwaliteit van leven, executief functioneren en lange termijn geheugen</i> Er zijn aanwijzingen dat CRT op lange termijn geen klinisch relevant effect heeft op positieve symptomen#, globaal welbevinden##, kwaliteit van leven###, executief functioneren** en lange termijn geheugen***. * UELAND2004 ** HEGDE, 2012, UELAND, 2004, WYKES, 2007 *** URBEN, 2012, UELAND, 2004 #UELAND, 2004, HANSEN, 2012 ##URBEN, 2012, UELAND, 2004, HANSEN, 2012 ###HANSEN, 2012
------	--

⊕○○○	<i>Negatieve symptomen en korte termijn geheugen</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat CRT op lange termijn geen klinisch relevant effect heeft op negatieve symptomen en korte termijn geheugen**. * UELAND, 2004, HANSEN, 2012 ** UELAND, 2004
------	--



CRT vs PE and illness management

Direct na de behandeling

⊕○○○	<i>Negatieve symptomen, depressie, Globaal welbevinden, executief functioneren**, korte en lange termijn geheugen</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat CRT effectiever is dan PE + Illness management op negatieve symptomen (SMD= -0.96 [BI: -1.51, -0.41]) en globaal welbevinden (-0.86 [BI: -1.41, -0.32]). <i>EACK, 2009</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat tussen CRT en PE + Illness management geen klinisch relevant verschil is in effect op depressie, executief functioneren, korte en lange termijn geheugen. <i>EACK, 2009</i>
⊕○○○	<i>Deelname aan arbeid en functioneren in arbeid</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de inzet van (neuro/sociale) cognitieve vaardigheidstraining (CRT) binnen een ambulante behandeling voor vroege psychose, een significant effect heeft op het aantal mensen dat deelneemt aan arbeid en op het functioneren in arbeid. <i>EACK 2009</i>
⊕○○○	<i>Sociaal functioneren</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de inzet van (neuro/sociaal) cognitieve vaardigheidstraining (CRT) binnen een ambulante behandeling voor vroege psychose significant effect heeft op sociaal functioneren. <i>EACK 2009</i>

7.4.3 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van cognitieve remediatie training. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

7.4.4 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn slechts enkele studies gedaan naar CRT bij mensen met een vroege psychose. De interventies variëren inhoudelijk en zijn om die reden dan ook moeilijk met elkaar te vergelijken. De onderzochte groepen zijn relatief klein, mogelijk is de power onvoldoende om effecten te detecteren.

De effecten van CRT bij mensen met een psychotische stoornis in het algemeen (zonder onderscheid te maken tussen fasen van de aandoening) op het dagelijkse functioneren zijn positief, met name wanneer gecombineerd met een vorm van psychosociale rehabilitaties zoals job coaching, worden positieve effecten op het psychosociaal functioneren gevonden (meta-analyse: Wykes et al., 2011).



In Nederland wordt momenteel de combinatie van CRT met Individual Placement and Support (IPS) onderzocht. Wellicht zal deze studie meer duidelijkheid geven over de effectiviteit van CRT in combinatie met IPS voor mensen met een vroege psychose.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het is niet overtuigend aangetoond dat CRT op zichzelf positieve effecten heeft voor mensen met een vroege psychose. Over het algemeen vinden mensen CRT een acceptabele interventie, die aansluit bij problemen die zij zelf ervaren. Bij sommige intensieve modules is de tijdsinvestering wel erg groot. Er zijn geen schadelijke effecten van CRT, het leren compenseren voor cognitieve problemen leidt niet tot verdere achteruitgang van de cognitieve functies.

Patiënten perspectief

Veel patiënten hebben cognitieve klachten en vragen om een interventie die deze klachten doet afnemen. Cognitieve functiestoornissen hinderen patiënten bij hun dagelijkse activiteiten. Ze worden vaak zelfs als hinderlijker ervaren dan psychotische symptomen. Zeker bij mensen met een vroege psychose staan cognitieve functiestoornissen het herpakken van studie en werk in de weg, omdat ze op deze gebieden doorgaans nog geen routine hebben opgebouwd.

Bij jongen mensen is het kunnen hervatten van studie en/of werk veelal bepalend voor hun toekomstperspectief. Het is voor hen dan ook van groot belang hierbij adequate ondersteuning te krijgen

Professioneel perspectief

Cognitieve functiestoornissen komen veel voor bij patiënten met een vroege psychose. Deze functiestoornissen hinderen veelal het dagelijkse functioneren. Het toepassen van CRT taken, geïntegreerd in het aanleren van nieuwe strategieën in dagelijkse situaties biedt voor hulpverleners vaak een goede ingang voor het opbouwen van contact met een patiënt.

De cognitieve functiestoornissen die aangetroffen worden bij mensen met een eerste psychotische stoornis vergelijkbaar zijn met de cognitieve functiestoornissen die in de latere stadia worden aangetroffen (o.a. Mesholam-Gately et al., 2009). Daarnaast maakten mensen met een vroege psychose ook deel uit van de heterogene groep psychotische stoornissen waarop de meta-analyse van Wykes is gebaseerd. Recent verscheen een meta-analyse naar de effecten van CRT bij vroege psychosen (Revell et al., 2015). Deze laat zien dat de effecten bij mensen met een vroege psychose bescheidener zijn dan bij mensen met chronische schizofrenie vermoedelijk vanwege minder ernstige cognitieve problemen.

Vanuit de literatuur over mensen met schizofrenie zijn er aanwijzingen dat het inzetten van cognitieve remediatie training (CRT) in combinatie met (arbeids-) rehabilitatieprogramma's, een grotere verbetering kan geven in het functioneren (Wykes et al, 2011) en functioneren in werk (Bell et al, 2008; McGurk et al, 2007; Vauth et al, 2005), dan het inzetten van alleen deze rehabilitatieprogramma's. Indien de koppeling van de cognitieve vaardigheidstraining met het dagelijks functioneren goed wordt ondersteund door de therapeut, kunnen toegenomen vaardigheden in planning en organisatie, geheugen en aandacht direct worden benut in het dagelijks leven en op de werkvloer.

De werkgroep verwacht dat deze bevindingen bij schizofrenie ook van toepassing zijn op mensen met een vroege psychose. Uit een recente trial (Bowie et al, 2014), waarin CRT bij vroege psychose werd vergeleken met CRT bij schizofrenie, bleek dat de cognitieve vaardigheden bij baseline minder aangedaan waren bij vroege psychose dan bij schizofrenie. In gevallen waar de beperkingen net zo groot waren, maakten de mensen met een vroege psychose grotere vooruitgang in cognitief functioneren.



Wanneer CRT wordt gecombineerd met andere rehabilitatieprogramma's (waaronder IPS), geven benaderingen gericht op het aanleren en toepassen van strategieën betere resultaten dan benaderingen enkel gebaseerd op "drill and practice" van specifieke vaardigheden. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de eerstgenoemde benaderingen de transfer van training naar het dagelijks leven bevorderen (Wykes et al, 2011).

Middelenbeslag

Het aantal sessies van CRT bij psychose ligt gemiddeld genomen hoger dan bij bijvoorbeeld CGT met 32.2 uur. Het is daarmee potentieel een dure interventie. CRT kan echter behalve door psychologen ook worden gegeven door verpleegkundigen en, afhankelijk van de module, door masterstudenten psychologie.

Organisatie van zorg

De inbedding van CRT is cruciaal, omdat CRT als eigenstandige interventie weinig effect heeft op het functioneren. Het is van belang dat binnen de zorginstelling de mogelijkheid bestaat CRT te combineren met interventies gericht op het stimuleren van participatie, zoals IPS.

Maatschappelijk perspectief

Cognitieve functiestoornissen geven grote problemen in het hervatten van sociale rollen waaronder studie en werk. Verbeteren van cognitieve functies vergroot de kansen op maatschappelijke participatie.

7.4.5 Aanbevelingen

Er is terughoudendheid geboden bij de inzet van CRT bij mensen met een eerste psychotische episode als aparte interventie met als doel het verbeteren van positieve symptomen, negatieve symptomen, globaal welbevinden, executief functioneren, korte en lange termijn geheugen, psychosociaal functioneren, ziekenhuisopname, op korte en lange termijn (1B).

Het is te overwegen CRT bij mensen met een eerste psychotische episode in te zetten in het geval van cognitieve functiestoornissen die het dagelijkse functioneren hinderen, in combinatie met een interventie gericht op het verbeteren van het dagelijkse functioneren, zoals IPS aan te bieden (2B).

Aangezien IPS al een evidence based interventie voor psychotische stoornissen is, lijkt het zinvol CRT pas in te zetten bij mensen bij wie IPS onvoldoende resultaat heeft. Naar de fasering van deze interventies is echter meer onderzoek nodig (2C).

7.5 Familie interventies

7.5.1 Inleiding

Zeker in de eerste fase van een psychotische stoornis is het contact met familieleden van groot belang. Vaak is er veel onwetendheid over de problematiek, soms is het systeem uitgeput, bijvoorbeeld wanneer de aanloopperiode naar de juiste zorg lang was of de klachten zeer heftig. Dit kan zorgen voor een vervreemding tussen degene met een psychotische stoornis en zijn of haar familie. Familie-interventies kunnen dan helpen om hen te behouden als bron van steun.

De manier waarop familie-interventies vorm krijgen varieert. Psycho-educatie is doorgaans een vast onderdeel van familie-interventies. Andere onderdelen kunnen zijn het gezamenlijk opstellen van een signaleringsplan of cognitieve gedragstherapie voor familieleden. Een andere familie interventie is systeemtherapie, gericht op het bewust worden van hoe patiënt en familie met elkaar omgaan en de invloed daarvan op de klachten van de patiënt. Familie interventies onderscheiden zich van familiebegeleiding door het therapeutische karakter, waarbij



het aantal sessies is afgebakend en de interventie gericht op is het versterken van de rol van de familie in de support van de patiënt. Het gaat hier niet om dagelijkse steun aan familie of korte support-gesprekjes.

7.5.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zeven studies rapporteerden over familie interventies. (CALVO2014, LEAVEY2004, LINSZEN1996, SO2006, GOLDSTEIN1978, ZHANG1994, GLEESON2009) Voor algemene kenmerken per studie zie tabel 7.2.

Tabel 7.2

Studie	Land	Diagnose	Gemm. Leeftijd	Interventies	N	Treatment (weken)	Follow-up (weken)
CALVO2014	Spanje	87% FEP	16,5	Family intervention vs ST	55	39	-
LEAVEY2004	Verenigd Koninkrijk	FEP	-	Family intervention vs TAU	106	36	
LINSZEN1996	Nederland	Psychotische stoornissen	20,6	Family intervention vs TAU	76	52	260
SO2006	Hong Kong (China)	FEP (excl bipolair)	-	Family intervention vs TAU	45	6	-
GOLDSTEIN1978	Verenigde staten	FEP (first or second admission)	-	Trial van 4 armen: Familie intervention (2 verschillende hoeveelheden medicatie) vs. TAU (idem)	104	6	26
ZHANG1994	China	FEP (exl bipolair)	23,8	Family intervention vs. TAU	83	78	-
GLEESON2009	Australië	FEP	20,1	Individual and family CGT vs. EPPIC TAU	82	30,33	130

De studies rapporteerden de uitkomsten direct na behandeling (6-78 weken) en op de lange termijn (26-260 weken). Na behandeling had een familie interventie een groot effect op de uitkomst ziekenhuisopname (RR= 0.37 [BI: 0.21, 0.66]).

Op een gedeelte van de uitkomsten was de effectschatting in het voordeel van de familie interventie maar was niet statistisch significant. Het ging om de volgende uitkomsten: positieve symptomen (SMD= -0.21 [BI: -0.55, 0.13]), terugval (RR= 0.59 [BI: 0.31, 1.12]) depressie (SMD= -0.24 [BI: -0.68, 0.20]), globaal welbevinden (SMD= -0.51 [BI: -1.06, 0.05]) en duur van de ziekenhuisopname (dagen) (SMD=-0.25 [BI: -0.80, 0.30]). Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor negatieve symptomen (SMD= -



0.18 [BI: -0.54, 0.19]), kwaliteit van leven (SMD= 0.00 [BI: -0.44, 0.44]), en (psycho)sociaal functioneren (SMD= 0.06 [BI: -0.37, 0.50]).

Op de lange termijn had een familie interventie een negatief effect op negatieve symptomen (SMD= 0.70 [BI: 0.17, 1.22]). Voor de uitkomst (Psycho)sociaal functioneren was de effect schatting ook negatief (SMD= 0.51 [BI: -0.00, 1.03]) en voor kwaliteit van leven weer in het voordeel van de interventie (SMD= -0.46 [BI: -0.97, 0.06]), maar de uitkomsten waren niet statistisch significant. Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor positieve symptomen (SMD= -0.08 [BI: -0.59, 0.43]) en ziekenhuisopname (RR= 0.86 [BI: 0.30, 2.49]).

7.5.3 Conclusies

Direct na de behandeling

⊕⊕⊕○	<i>Positieve en negatieve symptomen (direct na de behandeling)</i> Het is aannemelijk dat een familie interventie geen klinisch effect heeft op positieve en negatieve symptomen. CALVO, 2014; GLEESON, 2009
------	---

⊕⊕○○	<i>Depressie, ziekenhuisopname, globaal welbevinden, (psycho)sociaal functioneren en kwaliteit van leven (direct na de behandeling)</i> Er zijn aanwijzingen dat een familie interventie het risico op ziekenhuisopname ** vermindert met 63%. Er zijn aanwijzingen dat een familie interventie geen klinisch relevant effect heeft op mentaal welbevinden (depressie)*, (psycho)sociaal functioneren*, kwaliteit van leven*, duur ziekenhuisopname (dagen#) en globaal welbevinden#. *GLEESON, 2009 **CALVO, 2014; ZHANG, 1994 #CALVO, 2014
------	--

⊕○○○	<i>Terugval (direct na de behandeling)</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een familie interventie een klinisch relevant effect heeft op het voorkomen van een terugval. LINSZEN, 1996; GOLDSTEIN, 1978; GLEESON, 2009
------	---

bij 130-260 weken follow-up

⊕⊕○○	<i>Positieve en negatieve symptomen, (psycho)sociaal functioneren en kwaliteit van leven (bij 130-260 weken follow up)</i> Er zijn aanwijzingen dat het geven van gespecialiseerde TAU effectiever (SMD=0.70 [BI: 0.17, 1.22]) is dan het geven van een familie interventie op negatieve symptomen. GLEESON2009 Er zijn aanwijzingen dat een familie interventie geen klinisch relevant effect op positieve symptomen, (psycho)sociaal functioneren en kwaliteit van leven. GLEESON, 2009
------	--

⊕○○○	<i>Ziektenhuisopnames (bij 130-260 weken follow up)</i>
------	--



	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat een familie interventie geen klinisch relevant effect heeft op ziekenhuisopnames. LEAVY, 2004
--	---

7.5.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van familie interventies. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

7.5.5 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

Er zijn slechts enkele studies gedaan naar de effectiviteit van familie interventies bij jongeren met een vroege psychose. De inhoud van de interventies varieert, evenals de manier waarop het wordt aangeboden (groep vs. individueel), wat de vergelijkbaarheid bemoeilijkt.

In 2012 publiceerden Pharoah, Mari, Rathbone en Wong (Cochrane Schizophrenia Group) een systematische review over familie interventie bij schizofrenie. Deze studie omvat een totaal van 53 RCT's. Uit deze review bleek dat familie interventies de frequentie van terugval kunnen verminderen ($n = 2981$, 32 RCT, RR 0,55 CI 0,5 tot 0,6, NNT 7 CI 6 tot en met 8), hoewel sommige kleine maar negatieve studies misschien niet zijn geïdentificeerd door de zoekopdracht. Familie interventie kan ook leiden tot minder ziekenhuisopnames ($n = 481$, 8 RCT, RR 0.78 CI 0.6 aan 1.0, NNT 8 CI 6 tot en met 13) en bevordering van medicatietrouw ($n = 695$, 10 RCT, RR 0,60 CI 0,5 tot 0,7, NNT 6 CI 5 tot en met 9) maar het beïnvloedt niet de kans dat patiënt/familie voortijdig de interventie afbreekt ($n = 733$, 10 RCT RR 0,74 CI 0,5 tot 1.0). Familie interventie lijkt het algemene het sociale functioneren te verbeteren en de niveaus van EE (expressed emotions) binnen het gezin te verlagen. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat familie interventie effect heeft op suicidaliteit (Cochrane Database of Systematic Reviews. 11, 2012).

Bovenstaande review is specifiek gericht op familie interventies bij patiënten met schizofrenie. De werkgroep merkt op door leeftijd de band van jonge patiënten anders is dan bij oudere patiënten, maar dat geldt zowel voor patiënten met een vroege psychose als patiënten met schizofrenie. Er zijn geen redenen om te veronderstellen dat de uitkomsten van deze studie niet van toepassing zouden zijn bij patiënten met een vroege psychose. In de Generieke Module Samenwerking en ondersteuning naasten van mensen met psychische problematiek (Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ, maart 2016) worden op gebied van ondersteuning aan naasten aanbevolen om psycho-educatieve (groeps)cursussen en lotgenotencontact mogelijk te maken. Interventies op dit vlak, waaronder multi-familie groepen, zijn effectief voor het vergroten van competenties in het omgaan met de patiënt en het versterken van de eigen veerkracht. Verder wordt aanbevolen om gestandaardiseerde instrumenten, zoals Triade kaart, te gebruiken om afspraken over de samenwerking concreet en gedetailleerd vast te leggen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen ongewenste effecten van familie-interventies bekend.

Patiënten perspectief

De kans op terugval is groter als een patiënt met een psychose omgeven is met mensen met hoge niveaus van kritiek, vijandigheid, emoties of over betrokkenheid in vergelijking tot patiënten in gezinnen die de neiging om



minder expressief te zijn. Familie-interventies kunnen de manier waarop familieleden met de patiënt omgaan verbeteren en de patiënt ondersteunen in het aanleren en oefenen met interactievaardigheden.

Perspectief naastbetrokkenen

Een vroege psychose doet zich over het algemeen voor gedurende de adolescentiefase of vroege volwassenheid. In deze fase zijn ouders vaak nauw betrokken bij de patiënt en heeft een vroege psychose ook op hen vaak grote impact. Vaak is er veel onwetendheid over de problematiek, soms is het systeem uitgeput, bijvoorbeeld wanneer de aanloopperiode naar de juiste zorg lang was of de klachten zeer heftig.

Families zelf kunnen ook geïsoleerd raken van hun eigen sociale steunsysteem. Er kan vervreemding ontstaan tussen degene met een psychotische stoornis en zijn of haar familie. Familie-interventies kunnen helpen om de relatie tussen patiënt en familie te verbeteren, en om ook de belasting voor de familie zelf te reduceren. Ouders maken zich vaak zorgen over de toekomstdromen van hun kind met verdriet en onzekerheid als gevolg. Rouw komt vaak juist op gang wanneer er meer rust in het ziektebeloop komt. Blijvende steun en aandacht voor het systeem is van belang.

In het handboek vroege psychose worden vanuit de familievereniging Ypsilon een aantal do's en dont's beschreven met betrekking tot familie interventies. Onder andere gaat hier om attitude en bereikbaarheid van de hulpverlener, maar ook om een concreet zorgaanbod voor familieleden. Naast psycho-educatie wordt gepleit voor training in interactievaardigheden, waarbij familie interventies al in een vroeg stadium, d.w.z. zo snel mogelijk na het eerste contact met de GGZ, aangeboden dienen te worden (Stavenuiter, 2012).

Familieleden hebben doorgaans een grote behoefte tot samenwerking met professionele hulpverleners. Veelal heeft familie aangespoord tot behandeling en voelt zich vanaf het eerste begin betrokken. Het is daarom belangrijk om vanaf het eerste moment deze betrokkenheid te onderkennen en te benutten. Samenwerking levert dan erkenning op voor de waarde van familie, hun belangen en hun inbreng bij het herstel.

Professioneel perspectief

In de behandeling voor jongeren met een vroege psychose wordt uitgegaan van het sociale inclusiemodel. Eén van de rollen van een jongere is de rol binnen het gezin. Een jongere ondervindt hierin zelf vaak problemen op het gebied van zich niet begrepen voelen, een toename van ruzie en soms ook een overmatig gevoel van beschermd te worden als gevolg van zorgen door de omgeving. Het inzetten van een familie interventie kan aansluiten bij deze rol en op die manier de jongere helpen deze rol te herstellen c.q. te verbeteren.

In de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012) wordt daaraan toegevoegd dat in het bijzonder gezinnen met een gezinslid met een recente terugval, een groot terugvalrisico, of blijvende symptomen, er gebruik van zouden moeten kunnen maken. Met familie-interventie kan begonnen worden in de acute fase of daarna, ook tijdens een ziekenhuisopname.

Tenslotte is de familie een belangrijke informatiebron en samenwerkingspartner voor de professional. Het fundament onder de samenwerking wordt gelegd door familie vanaf het eerste contact proactief en structureel uit te nodigen bij beslismomenten in de behandeling. Uit onderzoek van Van Erp e.a. (2009) blijkt dat er niet voor slechts één partij, maar voor alle partijen van de triade (hulpverlener, naastbetrokkene en patiënt) winst te behalen is met samenwerking.



Middelenbeslag

Familie-interventie kan leiden tot minder ziekenhuisopnames. De kosten van een familie interventie (met gemiddeld 10 sessies) zullen aanzienlijk lager zijn dan de kosten van een ziekenhuisopname. Op langere termijn zal implementatie van familie interventie dus kostenbesparend effect hebben.

Organisatie van zorg

Binnen het VIP team dient iemand werkzaam te zijn die bevoegd en bekwaam is om familie-interventies te geven. Contacten met familieleden zouden goed geïntegreerd moeten zijn in het handelen van het team. In toenemende mate worden familie ervaringsdeskundigen ingezet om een op familie gerichte cultuur in het team te bevorderen. Naast een attitude verandering in het hele team vraagt een familie interventie ook getrainde specialisten in het team. Deze specialisten zijn getraind in specifieke systeemgerichte benaderingen.

Maatschappelijk perspectief

Mantelzorgers krijgen een steeds belangrijkere rol in onze samenleving. Veelal zijn dit de naaste familieleden. De zorg voor een partner of kind met een psychose kan leiden tot overbelasting en zelfs uitputting van familieleden, waardoor ook maatschappelijk disfunctioneren (bijvoorbeeld uitval op werk) van familieleden dreigt. Vanuit maatschappelijk perspectief brengt dit verantwoordelijkheid met zich mee om familieleden te ondersteunen zodat zij hun zorgtaken kunnen blijven uitvoeren zonder daarbij hun andere maatschappelijke activiteiten neer te moeten leggen.

7.5.6 Aanbevelingen

Familie interventies dienen al in een vroeg stadium van de behandeling ingezet te worden, met als doel het verbeteren van interactievaardigheden en probleem oplossende vaardigheden (1A).

Om het steunsysteem intact te houden en effectieve communicatie in het gezin te bevorderen is het te overwegen om familie interventie in te zetten (2B).

Het is te overwegen familie interventies in te zetten om ziekenhuisopname te voorkomen (1B).

Het is aan te bevelen om de patiënt met vroege psychose aan de sessies van de familie interventie te laten meedoen, indien mogelijk (2A)*

Het is te overwegen familie interventies met een duur van tussen 3 en 12 maanden aan te bieden (2B).*

Het is te overwegen om tenminste 10 sessies familie interventies aan te bieden (2B).*

Het is aan te bevelen rekening te houden met de voorkeur van de familie of individuele dan wel multi-familie groepsinterventies worden aangeboden (2A).*

Het is aan te bevelen bij familie interventie een specifieke ondersteunende, educatieve of behandel functie te laten bevatten en probleemoplossing of crisismanagement te omvatten (1A).*

Het is te overwegen familie interventies zo vroeg mogelijk in de behandeling in te zetten. Dit kan ook in de acute fase, bijvoorbeeld tijdens een ziekenhuisopname (2B).**

Het lijkt niet zinvol familie interventie in te zetten met als doel het verbeteren van het mentaal welbevinden van de patiënt (positieve symptomen, negatieve symptomen, depressieve symptomen), het verbeteren van het



(psycho)sociaal functioneren, het verbeteren van de kwaliteit van leven en het verbeteren van het globaal welbevinden (1B).

*bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de NICE richtlijn voor de behandeling van Psychose en Schizofrenie (NICE guideline psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014)

**bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012).

7.6 Crisismanagement strategieën

7.6.1 Inleiding

Het voorkomen van een recidief psychose vraagt naast het krijgen van goede behandeling, drie dingen:

1. Controle krijgen en houden over luxerende factoren die leiden tot een toename van psychotische symptomen.
2. Herkennen van vroege signalen van een terugval.
3. Het hebben van een goed terugval preventie plan.
- 4.

Bepaalde factoren zoals stress, verminderde slaap en middelen kunnen een luxerende werking hebben op toename van psychotische symptomen. Het is van belang om met patiënten terug te kijken naar de psychotische episode en te bepalen welke luxerende factoren zijn vast te stellen.

Het systematisch inventariseren en uitwerken van de vroege voortekenen van terugval en het uitvoeren van preventieve acties op het moment dat deze voortekenen zich voordoen, vormen de kern van crisismanagementstrategieën. In een terugval preventieplan dient aandacht te zijn voor het in kaart brengen van de vroege signalen gekoppeld aan interventies die kunnen worden ingezet om deze vroege signalen positief te kunnen beïnvloeden en daarmee een terugval te kunnen voorkomen. Dit gebeurt in Nederland veelal middels een signaleringsplan. Daarnaast is het van belang om met patiënten specifieke afspraken te maken over de periode waarin eventueel een terugval optreedt, middels een crisisplan.

Signaleringsplannen hebben als doel voortekenen van een psychotische decompensatie vroegtijdig te herkennen. Hierin wordt beschreven waaraan de patiënt zelf kan herkennen dat er sprake is van een eventueel dreigende terugval evenals hoe anderen hierin een rol kunnen spelen. Daarnaast worden acties beschreven die de patiënt kan inzetten om een dreigende terugval te voorkomen.

Crisisplannen hebben tot doel afspraken te maken met de patiënt en zijn naasten over hoe te handelen in geval van een acute situatie.

7.6.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen RCT's gevonden naar de effectiviteit van terugvalpreventie bij patiënten met een vroege psychose.

7.6.3 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

De kans op een terugval is de eerste 5 jaar na het ontstaan van de eerste psychose circa 80% (Robinson, Woerner, Alvir, et al., 1999). Er is in de literatuur dan ook consensus over de waarde van de toepassing van gerichte terugvalpreventie strategieën bij mensen met een psychotische stoornis (Alvarez-Jimenez, Priede, Hetrick, Bendall, Killackey, Parker, McGorry, Gleeson, 2012).



In een systematische review van observationele studies naar de kans op recidief bij vroege psychose patiënten werd een aantal risicofactoren in kaart gebracht (Alvarez-Jimenez, Priede, Hetrick, Bendall, Killackey, Parker, McGorry, Gleeson, 2012). De auteurs beschrijven niet therapietrouw t.a.v. medicatie, persisterend middelengebruik, kritische houding van hulpverleners en slechter premorbide functioneren als factoren die de kans op een terugval vergroot met een kans van 4 tot 2,2 %.

In een RCT uitgevoerd in een Early Psychosis Prevention and Intervention Centre in Australië, die eerder werd beschreven onder familie interventies, werden positieve resultaten gevonden met het toepassen van individuele en familie CGT gericht op terugval preventie (Gleeson et al., 2009). De 41 geïncludeerde patiënten hadden een eerste psychotische episode, waren tussen den 15 en 25 jaar en hadden met behulp van het terugval preventieprogramma, dat aanvullend werd aangeboden op de reguliere behandeling, een significant lagere kans op een recidief psychose dan patiënten die de reguliere vroege interventie behandeling kregen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Van het opstellen van een signaleringsplan en een crisisplan zijn geen ongewenste effecten bekend.

Patiënten perspectief

Veel patiënten die een eerste psychose hebben meegemaakt zijn bang voor een terugval. Door het analyseren van de eerste psychose en het in kaart brengen van de mogelijk luxerende en beschermende factoren krijgt de patiënt in veel gevallen meer grip en daardoor meer vertrouwen. Dit kan helpen om situaties die mogelijk luxerend kunnen werken toch aan te gaan omdat de patiënt beter weten waar ze alert op moeten zijn. Het is van belang een crisisplan en een signaleringsplan in nauwe samenwerking met patiënt en familie op te stellen zodat de patiënt zelf kan aangeven wat hij of zij prettig vindt in welke situatie en welke ondersteuning hij of zij daarbij wenst, dit vergroot autonomie en zelfmanagement.

Perspectief naastbetrokkenen

Een psychotische episode is niet alleen voor patiënten impactvol, voor familie is de angst dat een patiënt opnieuw psychotisch wordt veelal groot. De familie van patiënten met een terugval preventieprogramma in Australië ervoeren minder stress van de negatieve symptomen van hun familielid en hadden het gevoel meer mogelijkheden te hebben om op een positieve manier bij te dragen aan de zorg voor hun familielid dan de familieleden in de controlegroep (Gleeson et al., 2010). De follow up periode was 2,5 jaar.

Professioneel perspectief

Een signaleringplan plan biedt niet alleen de patiënt en familieleden meer controle, maar ook hulpverleners. Zij kunnen in relatief stabiele perioden concrete afspraken maken over hoe te handelen in (dreigende) crisissituaties, aan de hand van eerdere ervaringen met een psychotische episode. Centrale thema's hierin zijn hoe stress te herkennen en hiermee om te gaan, wanneer is er sprake van verminderde slaap en hoe kan hiermee om worden gegaan en welke middelen geven een verhoogde kans op een terugval en hoe kan hiermee om worden gegaan. Onderdeel daarvan is het maken van afspraken over hoe te handelen in tijden van een (dreigende) crisis. Deze gegevens worden vastgelegd als onderdeel van het behandelplan en aan de verschillende betrokkenen ter beschikking gesteld.

In Nederland wordt in veel instellingen gebruik gemaakt van de crisiskaart (crisiskaartggz.nl). Het opstellen van een crisiskaart dient in nauwe samenspraak met patiënt en naasten te gebeuren. Daarbij dient ook gekeken te worden naar de rol van andere partijen zoals bijvoorbeeld de woningbouw en de wijkagent.



Middelenbeslag

Het opstellen van een signaleringsplan kost tijd. Meestal wordt deze opgesteld door een verpleegkundige. Deze investering weegt op tegen de kosten die intensivering van zorg met zich mee brengt, waarom klinische opname. Daarnaast heeft een terugval grote gevolgen voor het hervatten van de sociale rollen van een jongere waarmee het ook maatschappelijke gevolgen heeft.

Organisatie van zorg

Het is van belang dat een signaleringsplan door een verpleegkundige samen met de patiënt wordt opgesteld en dat alle medewerkers binnen een VIP team op de hoogte zijn van de inhoud van het signaleringsplan zodat zij signalen kunnen herkennen en mee kunnen denken over de in te zetten interventies op basis van ervaringen lopende de behandeling. Gebruik maken van de kleuren van een stoplicht helpen patiënten vaker beter inzicht te bieden in de verschillende fasen.

Signaleringsplannen zijn vrijwel bij iedere instelling onderdeel van het reguliere behandelaanbod. De inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ) stelt in het rapport “ GGZ-instellingen investeren in terugdringen van separatie; verdere acties nodig om ambities te halen” dat alle patiënten van wie bekend is dat ze agressief, suïcidaal en/of een gevaar voor zichzelf of anderen kunnen zijn, een signaleringsplan dienen te hebben (IGZ, 2015).

Om gebruik te kunnen maken van een crisisplan is het van belang dat de organisatie zodanig is ingericht dat de gegevens ook buiten kantooruren beschikbaar is.

Maatschappelijk perspectief

Een terugval heeft veelal consequenties voor de patiënt en zijn familie. Wanneer een patiënt door een terugval (tijdelijk) zijn sociale rollen niet goed kan vervullen heeft dat maatschappelijke gevolgen. Het is dan ook van belang om te investeren in terugvalpreventie. Door gebruik te maken van een signaleringsplan krijgt de patiënt meer regie over zijn behandeling, ook in tijden van crisis.

Een signaleringsplan leent zich bij uitstek om op een digitale wijze te worden opgesteld zodat deze regelmatig kan worden bijgesteld en eenvoudig kan worden gebruikt in het dagelijks leven van de patiënt. Hierbij is het van belang dat de patiënt zelf de regie heeft. Veel EPD's lenen zich al voor deze online werkwijze.

7.6.4 Aanbeveling

1. Het voorkomen van een terugval is een belangrijk doel in de behandeling van patiënten met een psychotische stoornis. Gerichte terugvalpreventie middels een signaleringsplan en een crisisplan dient dan ook een plek te hebben binnen de reguliere behandeling (1B).
2. De werkgroep adviseert om met patiënten, familieleden en overige betrokkenen in onderling overleg te komen tot een geïndividualiseerd preventieplan dat ondersteunend is bij de vroegtijdige onderkenning van een eventuele psychotische decompensatie. Onderdeel daarvan is het maken van afspraken over hoe te handelen in tijden van een (dreigende) crisis. Deze gegevens worden vastgelegd als onderdeel van het behandelplan en aan de verschillende betrokkenen ter beschikking gesteld (2C).
3. Crisisplannen dienen te allen tijde beschikbaar te zijn voor crisisdiensten, ook wanneer deze onderdeel uitmaken van een andere organisatie (1C). Hierbij dient rekening te worden gehouden met privacywetgeving.



7.7 Voorkomen van zelfbeschadiging en suïcidaliteit

7.7.1 Inleiding

Als gevolg van psychotische ervaringen, verminderd zelfvertrouwen en veranderd toekomstperspectief komen suïcidale gedachten en gedachten aan zelfbeschadiging voor bij één op de vijf patiënten met een vroege psychose (Challis, Nielssen, Harris, Large, 2013). Interventies die ondersteunend kunnen zijn in het voorkomen van zelfbeschadiging en suïcidaliteit zijn het bespreekbaar maken, cognitieve gedragstherapie, het opstellen van een signaleringsplan waarbij aandacht is voor andere gedachten, dagbesteding en het hebben van toekomstperspectief.

Bij ieder individu wordt het suïcidale gedrag veroorzaakt door een uniek complex van biologische, psychologische en sociale factoren. In het gedrag zijn twee aspecten te onderscheiden: (1) de suïcidale toestand en (2) achterliggende factoren die bijdragen aan het ontstaan en in stand houden van de suïcidale toestand (*multidisciplinaire richtlijn* Diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag, 2012). Voor deze achterliggende factoren is een model ontwikkeld voor suïcidaal gedrag, aan de hand van de begrippen stress, kwetsbaarheid en entrapment. Het model is gebaseerd op het uitgangspunt dat suïcidaal gedrag voortkomt uit duurzame factoren die de individuele kwetsbaarheid verhogen of verlagen, in combinatie met stressoren die het suïcidale gedrag 'losmaken' en onderhouden. Entrapment omvat het psychologische proces waarlangs kwetsbare individuen onder invloed van stressoren suïcidaal gedrag kunnen ontwikkelen. Het geïntegreerde model van stress, kwetsbaarheid en entrapment biedt voor de klinische praktijk de mogelijkheid om factoren die bijdragen aan suïcidaal gedrag in onderlinge samenhang te plaatsen. Het model dient als uitgangspunt voor diagnostiek en behandeling.

7.7.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen RCT's gevonden over interventies gericht op het voorkomen van zelfbeschadiging en suïcidaliteit bij mensen met een vroege psychose.

7.7.3 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

De prevalentie van suïcidaliteit of zelfverwonding bij patiënten met een vroege psychose bleek in een recente review en meta analyse 18,4% (95% Confidence Interval (CI) 14.4–23.3, $N = 18$ studies, $I^2 = 93.8$) (Challis, Nielssen, Harris, Large, 2013). Gedurende de periode van de onbehandelde psychose was dit 9,8% (95% CI 6.7–14.2, $N = 5$ studies, $I^2 = 58.9$).

In een andere review over suïciderisico bij patiënten met een vroege psychose waarin 100 studies worden samengevat concluderen de onderzoekers dat het risico op suïcide relatief hoog is (Pompili, Serafini, Innamorati, Lester, Shrivastava, Girardi, Nordentoft, 2011). De auteurs pleiten voor een alomvattend pakket aan interventies waarin zowel aandacht is voor een adequate beoordeling van suïcidaal gedrag als een onderzoek naar de effectiviteit van ingezette interventies.

Risico's op een suïcidepoging of zelfverwonding is groter bij patiënten die dit eerder hebben gedaan, uitgesproken suïcide gedachten hebben en hiervoor op jonge leeftijd behandeld worden, een depressieve stemming hebben, stemmen horen, middelen misbruiken en een lange duur van de onbehandelde psychose hebben (Challis, Nielssen, Harris, Large, 2013; Fujita, Takahashi e.a., 2015). Vroegtijdige behandeling van een vroege psychose en succesvolle behandeling van depressie en middelenmisbruik kan bijdragen aan het verminderen van de kans op zelfverwonding en suïcide.



In een review van Pinikahana en Happell (2013) wordt de rol van de verpleegkundige bij suïcide preventie expliciet beschreven. De auteurs benadrukken dat verpleegkundigen vanwege hun relatief frequente en intensieve contact met de patiënt in de juiste positie zijn om mogelijke suïcidaliteit te herkennen en er effectief op te reageren. Verpleegkundigen dienen opgeleid en getraind te worden op dit gebied.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het inzetten van interventies gericht op het voorkomen van zelfbeschadiging en suïcidaliteit kunnen schadelijk zijn wanneer deze niet op correcte wijze worden toegepast.

Patiënten perspectief

Patiënten hebben de ervaring dat veel mensen – ook professionals - moeite hebben met het bespreken van doodswensen en 'zelfdestructief' gedrag. Dit maakt patiënten erg eenzaam. De bestaande associatie met 'manipulatief' gedrag helpt daar niet bij en kan tot gevolg hebben dat de professional de signalen negeert.

Perspectief naastbetrokkenen

Suïcidaal gedrag speelt zich niet alleen af tussen de patiënt en professionals, maar ook tussen de patiënt en zijn directe leefomgeving. Het is daarom aan te bevelen om bij elke fase van het onderzoek en de behandeling naasten van de patiënt te betrekken. Zij kennen de patiënt veelal goed en kunnen een belangrijke bron van informatie zijn. Daarnaast kunnen naasten als bondgenoot hulp en steun bieden bij de opvang en begeleiding van de patiënt en bij de evaluatie van de behandeling (MDR suïcidepreventie, 2012).

Professioneel perspectief

De Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG) regelt dat voor elke professional geldt: niet bekwaam is niet bevoegd. Dit is voor het omgaan met zelfbeschadiging en suïcidaliteit van essentieel belang. Alle hulpverleners werkzaam met mensen met een vroege psychose dienen zich ervan te vergewissen dat zij bekwaam zijn op dit thema. Het uitvragen van gedachten aan zelfbeschadiging en suïcidaliteit vraagt specifieke kennis en vaardigheden. Hiervoor is adequate training nodig, een voorbeeld van een dergelijke training is de PITSTOP training.

Middelenbeslag

Het investeren in het voorkomen van zelfbeschadiging en suïcidaliteit tijdens en na een psychotische episode weegt te allen tijde op tegen het voorkomen van zelfbeschadiging en suïcide.

Organisatie van zorg

Iedere instelling dient in een professioneel statuut/ kwaliteitsstatuut vast te leggen wie verantwoordelijk wordt geacht voor beoordeling van suïcidaal gedrag en op welke wijze dit dient te worden geregistreerd. Professionals dienen goed op de hoogte te zijn van de richtlijnen van de instelling.

Maatschappelijk perspectief

Een geslaagde suïcide of een ernstige poging tot heeft vaak ook grote gevolgen voor de maatschappij. Te denken valt aan grotere suïcide risico binnen een bepaalde peergroup waar degene toe behoort, hogere zorgkosten, uitval van werk en opleiding.

7.7.4 Aanbevelingen

Suïcidepreventie dient een belangrijk aandachtspunt te zijn in de behandeling van patiënten met een vroege psychose, door dit expliciet te benoemen in het behandelplan. Hierbij is het van belang aandacht te hebben voor het herkennen van suïcidale gedachten en zelfbeschadigend gedrag, evenals het inzetten van effectieve interventies. Hiervoor is adequate training van alle betrokken professionals van belang (1B).



Professionals dienen goed op de hoogte te zijn van de richtlijnen van de instelling op het gebied van omgaan met suïcidaliteit en zelfbeschadiging. Hiervoor dienen zij bij voorkeur regelmatige training te volgen om de benodigde vaardigheden op peil te houden (1C).*

Herkennen van suïcidaal gedrag en het uitvoeren van een oriënterend onderzoek dient tot de basisvaardigheden te behoren van alle medewerkers in de behandeling van mensen met een vroege psychose (1C).*

Het onderzoek naar etiologie en pathogenese van het suïcidale gedrag en de indicatiestelling voor behandeling zijn specialistische vaardigheden: die dienen te worden uitgevoerd door goed getrainde medewerkers (1B).*

Suïcidaal gedrag kent een wisselend beloop. Het onderzoek naar de suïcidale toestand dient geregeld herhaald worden (1C).*

* Bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de *multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag* (2012).

7.8 Somatische screening en leefstijlcoaching

7.8.1 Inleiding

Niet alleen binnen de patiënten groep met een ernstig psychische aandoening maar ook bij de vroege psychose patiëntengroep zijn cardiovasculaire risicofactoren, en afwijkende metabole parameters aanwezig (Correll et al., 2014). Professionals binnen de geestelijke gezondheidszorg vervullen een belangrijke rol in het herkennen van lichamelijke aandoeningen en het bevorderen van een gezonde leefstijl bij patiënten (Richtlijn Somatische screening bij mensen met EPA, 2014).

7.8.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen RCT's gevonden over leefstijlcoaching bij mensen met een vroege psychose.

7.8.3 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

De NICE guidelines (NICE guideline psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014) adviseren systematisch aandacht te hebben voor gezondheidsrisico's en leefstijl bij patiënten met een vroege psychose waarbij passende interventies dienen te worden ingezet en gemonitord.

De richtlijn Somatische screening bij mensen met EPA (2014) richt zich op volwassenen met een ernstig psychiatrische aandoening of een verhoogd risico daarop die zorg of behandeling nodig hebben. Deze richtlijn beslaat dus ook de doelgroep zoals beschreven in de huidige module.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De levensverwachting van patiënten met schizofrenie is aanzienlijk lager (20-25 jaar) dan in de algemene bevolking (Tiihonen et al., 2009). Dit verschil wordt vooral verklaard door een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De leefstijl (roken, inactiviteit, voeding) en de behandeling met antipsychotica spelen hierbij een rol. Al hebben lang niet alle mensen met vroege psychose schizofrenie, interventies gericht op risicofactoren en leefstijl zijn dan ook niet weg te denken in de reguliere behandeling van mensen met een vroege psychose.



Patiënten perspectief

Als gevolg van psychotische ervaringen, negatieve symptomen en medicatiegebruik kan de aandacht voor leefstijl veranderen. Daarnaast heeft medicatie meestal bijwerkingen die op termijn een risico vormen voor de gezondheid. Heldere voorlichting over de risico's en hoe deze risico's te verminderen, een netwerk dat een gezonde leefstijl ondersteunt (zoals een sportmaatje of een structuur met beweegmomenten) kunnen helpen om in een goede conditie te komen of te blijven.

Nb. Daar waar somatische problemen optreden dienen deze vroegtijdig gesignaleerd en behandeld te worden in nauwe afstemming met de huisarts.

Wanneer een patiënt naast een psychotische stoornis een comorbide somatische stoornis ontwikkelt bemoeilijkt dat zijn herstelproces.

Perspectief naastbetrokkenen

Naastbetrokkenen maken zich vaak zorgen over de lichamelijke gezondheid van hun naasten en ook de fysieke beperkingen die dit met zich mee kan brengen en de uiterlijke zichtbaarheden die kunnen leiden tot stigmatiserend gedrag en reacties. Dit kan tot wrijving leiden binnen het systeem.

Professioneel perspectief

Kennis over de gezondheidstoestand van patiënten met een ernstig psychiatrische aandoening laten zien dat we vroegtijdig moeten interveniëren om te voorkomen dat patiënten met een vroege psychose dergelijke ernstige gezondheidsproblemen ontwikkelen. Hiervoor is adequate kennis van professionals binnen de zorg voor mensen met een vroege psychose van belang en dienen gezondheidsrisico's systematisch in kaart te worden gebracht. Middels een leefstijlanamnese, uitgevoerd door de verpleegkundige, SPV of VS dient aandacht geschonken te worden aan:

1. Voeding en eetpatroon (inclusief koffie en energiedranken).
2. Bewegen en sport.
3. Welbevinden en ontspanning (de balans tussen belasting en belastbaarheid).
4. Middelengebruik (tabak, alcohol, koffie, drugs).
5. Slapen (dag- en nachtritme; opstaan).
6. Seksueel gedrag en SOA-preventie.
7. Hygiëne (waaronder mondhygiëne).

De richtlijn Somatische screening bij mensen met EPA (Meeuwissen, 2014) adviseert de SRA-vragenlijst (SRA-74 en SRA-34) te gebruiken in de klinische praktijk voor het systematisch monitoren van bijwerkingen van medicatie. De verkorte versie (SRA-34; afnametijd 10 minuten) heeft een goede interne consistentie (Wolters, 2006) (richtlijn Somatische screening bij mensen met EPA, 2014).

Bij het inzetten van interventies gericht op het verbeteren van het dag en nacht ritme zijn verschillende evidence based niet-farmacologische interventies beschikbaar zoals relaxatietraining, cognitieve therapie en slaap hygiëne educatie welke kunnen worden ingezet alvorens over te gaan op farmacologische interventies (Morin, 2006).

Middelenbeslag

Directe en indirecte zorgkosten van somatische comorbiditeit zijn hoog. Met gerichte leefstijlinterventies kunnen risicofactoren gunstig kunnen worden beïnvloed. De investering van het systematisch in kaart brengen van gezondheidsrisico's zoals cardiovasculaire aandoeningen en metaboolsyndroom kost geld. Dit weegt op tegen de



kosten die de behandeling van somatische stoornissen als metabool syndroom en cardiovasculaire aandoeningen met zich mee zouden brengen.

Organisatie van zorg

Het is van belang om het systematisch screenen van gezondheidsrisico's op te nemen in werkprocessen zodat dit onderdeel uitmaakt van de reguliere behandeling en daarmee op gestructureerde wijze aandacht krijgt. Hierbij kan gedacht worden aan een halfjaarlijkse ROM voorafgaand aan de behandelplanbespreking zodat eventuele risico's en de daarbij gewenste interventies direct opgenomen kunnen worden in het behandelplan.

Maatschappelijk perspectief

Preventie van co morbide somatische stoornissen is van belang om te voorkomen dat patiënten niet kunnen participeren als gevolg van de combinatie tussen psychiatrische en somatische aandoeningen. Ongezonder leven heeft grote negatieve gevolgen voor de gezondheid, de kwaliteit van leven, de levensverwachting en de kans op maatschappelijke participatie van de patiënt.

7.8.4 Aanbevelingen

In het hoofdstuk farmacologische interventies worden aanbevelingen beschreven aangaande systematische screening op bijwerkingen.

Patiënten met een vroege psychose, zeker patiënten die antipsychotica krijgen, dienen op reguliere basis gescreend te worden op gezondheidsrisico's, met name (1A)*:

- Hypertensie
- Abnormale lipide waarden
- Verhoogde glucose
- Overgewicht of risico daarop
- Fysieke inactiviteit

Bij patiënten waarbij sprake is van gezondheidsrisico's dienen, zo nodig in overleg met de huisarts, gerichte interventies te worden ingezet en het effect daarvan te worden gemonitord, bij voorkeur in de eigen omgeving van de patiënt (1A).*

Middels een leefstijlanamnese, uitgevoerd door de verpleegkundige, SPV of VS dient aandacht geschonken te worden aan (1A)**:

1. Voeding en eetpatroon (inclusief koffie en energiedranken).
2. Bewegen en sport.
3. Welbevinden en ontspanning (de balans tussen belasting en belastbaarheid).
4. Middelengebruik (tabak, alcohol, koffie, drugs).
5. Slapen (dag- en nachtritme; opstaan).
6. Seksueel gedrag en SOA-preventie.
7. Hygiëne (waaronder mondhygiëne).

De Richtlijn Somatische Screening bij mensen met EPA (Meeuwissen, 2014) geeft een overzicht van te screenen items.

Patiënten met risicofactoren op basis van screening en/ of leefstijlanamnese, dienen voorlichting te krijgen over passende voeding. Hierbij dient niet alleen aandacht besteed te worden aan afvallen of voorkomen van aankomen in gewicht, maar eveneens voor gezonde gevarieerde voeding. (1B).



Inventariseer of patiënten voldoen aan de norm van 30 minuten bewegen per dag in blokjes van minimaal 10 minuten tenminste 5 dagen per week, matig intensief (licht verhoogde hartslag en ademhaling).***
Voor mensen met een hoge BMI is de norm twee keer 30 minuten bewegen per dag.***
Hulpverleners dienen patiënten te motiveren volgens de norm te bewegen, bij voorkeur in de eigen omgeving van de patiënt (1A). ***

Patiënten met een vroege psychose die willen stoppen met roken dienen ondersteuning te krijgen bij dit stopproces. Stoppen met roken dient te worden gestimuleerd, waarbij rekening gehouden dient te worden met de impact van het roken van minder sigaretten op het metabolisme van antipsychotica, met name clozapine en olanzapine (1A).*

Patiënten die willen stoppen met roken (of ander middelengebruik zoals alcohol en drugs) dienen een evidence based interventie aangeboden te krijgen. De verpleegkundige begeleidt de patiënt bij het stoppen met roken volgens de Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving (2A).***

Patiënten met problemen op gebied van slapen dienen ondersteuning te krijgen bij het verbeteren van hun slaapkwaliteit. Hierbij dient gekeken te worden naar evidence based niet-farmacologische interventies alvorens over te gaan op farmacologische interventies (1B)

Verpleegkundigen dienen aandacht te hebben voor de zelfzorg van patiënten (waaronder aandacht voor mondzorg) en mee te denken over oplossingen voor eventuele zelfzorgtekorten, bij voorkeur zoveel mogelijk in de eigen omgeving van de patiënt. (1C)

Het heeft de voorkeur subjectieve ervaringen rondom medicatiegebruik systematisch in kaart te brengen (1B).

* bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de NICE richtlijn voor de behandeling van Psychose en Schizofrenie (NICE guideline psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management, 2014)

**bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de Richtlijn Somatische Screening bij mensen met EPA (2014).

***bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de richtlijn Partnership Stop met Roken (2009).

****bovenstaande aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012).

7.9 Psychomotorische therapie (PMT)

7.9.1 Inleiding

Onder psychomotorische therapie worden interventies verstaan waarbij met behulp van fysieke activiteit, lichaamsgerichte oefeningen en oefeningen met een meer symbolisch karakter nagestreefd wordt zowel psychisch als fysiek functioneren en kwaliteit van leven te verbeteren (Probst et al., 2010). Door deze ervaringsgerichte interventies wordt patiënten de mogelijkheid geboden het eigen gedrag te onderzoeken en met nieuw gedrag te experimenteren. In algemene zin is het doel psychische klachten af te laten nemen en betrokkenen handvatten te geven om terugval te voorkomen. PMT kan zowel individueel als groepsgewijs worden aangeboden.



7.9.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Eén Israëliëse studie onder 30 adolescenten met een psychotische stoornis rapporteerde over de effecten van PMT bij mensen met een vroege psychose (Apter, 1978). In deze studie werden drie groepen van tien deelnemers gevolgd waarbij de eerste groep een individuele, de tweede groep een groepsinterventie en de derde groep een ongerichte mogelijkheid voor beweging in een gymzaal werd geboden. Gerapporteerd werd een verbeterde motoriek voor de eerste twee groepen, maar geen significante klinische verschillen.

Studie	Land	Diagnose	Gem. Leeftijd	Interventies	N	Treatment (weken)	Follow-up (weken)
APTER1978	Israël	Psychotische adolescenten	13-18	Individual PMT vs Group PMT vs non-specific dance therapy	30	12	-

7.9.3 Conclusie

	Het is aannemelijk dat psychomotorische therapie vergeleken met standaardzorg een positief effect heeft op psychomotorisch functioneren, reactietijd, globaal functioneren, fitness en mate van gespannenheid bij mensen met een vroege psychose. <i>B: Apter et al., 1978</i>
--	---

7.9.4 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

Methodologische goede studies naar de effecten van PMT zijn schaars en die voor de effecten bij mensen met een vroege psychose bijna geheel ontbrekend. Voor een belangrijk deel zal daarom afgegaan moeten worden op de evidentie bij een brede groep van mensen, zowel met vroege psychose als patiënten die al langer in zorg zijn. Voor de beschrijving van de evidentie is het daarnaast zinvol om een onderscheid te maken tussen het brede scala van psychomotorische interventies gericht op onder andere het afnemen van stress en het verbeteren van de lichaamsbeleving en fysieke activering gericht op verminderen van somatische comorbiditeit en metabole risicofactoren.

Waar het gaat om de studies naar de brede groep mensen met een psychotische stoornis beperken we ons tot de Nederlandse studies en de recent verschenen reviews.

Er is één methodologisch goede studie die is uitgevoerd in Nederland: de TOPFIT studie (n=63; Scheewe et al., 2013). Deze laat zien dat twee uur in de week gestructureerde exercise over een periode van zes maanden leidt tot een betere cardiovasculaire fitheid ($p < .01$) bij mensen met schizofrenie, terwijl op positieve en negatieve symptomen en depressie geen effect gevonden werd. Er zijn drie systematische reviews waarin fysieke inspanning ook weer bij deze brede groep patiënten met schizofrenie wordt geëvalueerd, namelijk van Gorczynski & Faulkner (2010; gemiddelde leeftijd 32), Pearsall e.a. (2014; geen indicatie leeftijd betrokken patiëntgroepen) en Vancampfort e.a. (2012; leeftijd 18-63). In al deze reviews worden vijf studies geïncludeerd: vier verschillende RCT's en één quasi-gerandomiseerde studie. Pearsall (2014) includeerde de Nederlandse TOPFIT studie, en was de enige review die een meta-analyse deed. Deze meta-analyse liet zien dat negatieve symptomen verminderden in de groep die naast de standaardbehandeling ook een mogelijkheid kreeg tot fysieke inspanning, in vergelijking met de groep die alleen de standaardbehandeling kreeg (middelgroot effect, SMD -0,54; 95%BI: -1,79 tot 0,71, 2 RCT's, n=84). Dit gold ook de positieve symptomen (groot effect, SMD -1,66; 95%BI: -3,78 tot 0,45, 2 RCT's, n=84) en angst en depressie (klein effect, SMD -0,26 ; 95%BI: -0,91 tot 0,39, 3



RCT's, n=94). Eén studie bij tien schizofrenie patiënten zat niet in deze meta-analyse, maar werd in een andere systematische review gerapporteerd, met vergelijkbare resultaten voor positieve en negatieve symptomen (Gorczynski & Faulkner, 2010). Eén RCT evalueerde kwaliteit van leven, waarbij een betere kwaliteit van leven werd gevonden in de fysieke inspanningsgroep + standaardtherapie ten opzichte van de groep die alleen standaardtherapie kreeg (fysiek domein: klein effect, SMD 0,45; 95%BI: -0,27 tot 1,18, 1 RCT, n=30; mentaal domein: middelgroot effect, SMD 0,65; 95%BI: -0,09 tot 1,39, 1 RCT, n=30; Gorczynski & Faulkner, 2010). Eén studie (n=41) die fysieke inspanning + standaardtherapie vergeleek met yoga + standaardtherapie vond dat yoga betere uitkomsten had voor wat betreft negatieve symptomen (PANSS MD 5,56; 95%BI: 1,69 tot 9,43), positieve symptomen (PANSS MD 2,41; 95%BI: -1,20 tot 6,02) en kwaliteit van leven WHO QoL Physical MD -9,22; 95%BI: -18,86 tot 0,42) (Gorczynski & Faulkner, 2010, Vancampfort e.a. 2012).

Andere psychomotorische interventies: Er is één recente systematische review die de evidentie voor andere vormen van psychomotorische therapie dan fysieke activering bij mensen met schizofrenie ondersteund, namelijk die van Ren & Xia uit 2013. Deze review had tot doel dans therapeutische interventies te evalueren en includeerde daarbij één RCT die lichaamsgeoriënteerde psychologische therapie vergeleek met ondersteunende gesprekken naast de reguliere behandeling. In Nederland is dit een interventie die aangeboden wordt door PMT-ers en is in deze context dus relevant. Het gaat om de studie van Röhrich & Priebe (2006) waarbij de effecten van een 10 weken durende interventie van tweemaal anderhalf uur per week werden vergeleken met die van actieve controle groep (n=45). Direct na de interventie hadden patiënten in de psychomotorische therapiegroep significant minder negatieve symptomen (PANSS, negatieve symptomen, gemiddeld verschil -4,40; 95%BI: -8,15 tot -0,65) terwijl de groep die meer dan 20% verbeterde ook groter was dan in de controlegroep (relatief risico (RR) 0,62; 95%BI: 0,39 tot 0,97). Wel hadden patiënten in de psychomotorische therapiegroep gemiddeld iets meer positieve symptomen (PANSS gemiddeld verschil 2,50; 95%BI: -0,67 tot 5,67, lager is beter). Kwaliteit van leven verschild niet tussen de twee behandelgroepen (gemiddeld verschil op de Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA) 0,00; 95%BI: -0,48 tot 0,48). Alle uitkomsten kenden een matige kwaliteit van bewijs volgens GRADE (Ren & Xia, 2013). De bevindingen werden bevestigd in een meer recente open trial met 18 patiënten in de experimentele en 18 patiënten in de controlegroep (Röhrich et al. 2011). Er zijn nog twee relatief oude RCT's gericht op de effecten van lichaamsgerichte therapie ten opzichte van andere non-verbale therapieën als het gaat om negatieve symptomen als vervlakt affect, terugtrekken uit sociale contacten en laag energieniveau. May et al. (1963) en Goertzel et al. (1965) vergeleken lichaamsgerichte therapie met muziektherapie en vonden naast verbeteringen in psychopathologie en lichaamsbeeld in beide groepen, extra effecten voor de lichaamsgerichte interventie op emotioneel contact en verminderde rusteloosheid. Nitsun (1974) vond bij mensen met chronische psychotische stoornis ook een significant grotere verbetering in sociaal maar ook motorisch gedrag bij mensen die een combinatie kregen van psychomotorische therapie en drama ten opzichte van de groep die alleen begeleidende gesprekken kreeg. In al deze studies betrof het echter mensen met schizofrenie en een langer durende ziektegeschiedenis.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen ongewenste effecten van PMT gerapporteerd. In de review van Ren & Xia (2013) is hier expliciet naar gezocht, onder andere als het gaat om medicatiegebruik, maar werden geen negatieve effecten gevonden.

Patiënten perspectief

Voor mensen die moeite hebben zich verbaal te uiten, biedt PMT een goede alternatief waarbij een veilige context wordt geboden waarin het plezier in bewegen centraal staat. Binnen PMT wordt ondersteuning geboden bij het vinden van manieren om fysiek actief te zijn, manieren om te ontspannen en laagdrempelige sociale oefensituaties. Fysiek actief zijn kan een direct positieve invloed hebben op het welbevinden maar ook indirect via versterking van het gevoel van eigenwaarde en controle. Daarnaast kunnen de meer op sport en spel geënte bewegingsinterventies patiënten ondersteunen bij herstel omdat wordt aangesloten bij activiteiten en



ervaringen uit de leefwereld buiten de zorg. Dit laatste kan juist voor diegenen die door een vroege psychose een kloof kunnen gaan ervaren tussen de wereld vóór het contact met de GGZ en de wereld daarna van groot belang zijn. Patiënttevredenheid met niet verbale therapieën waaronder PMT is hoog evenals de evaluatie van de behandelrelatie maar gemiddeld niet hoger dan voor de verbale therapievormen (Aerts et al., 2011).

Perspectief naastbetrokkenen

In de studies naar de effecten van fysieke activering en andere brede PMT interventies is het perspectief van naastbetrokkenen niet meegenomen. Verondersteld mag worden dat de effecten van activering op de (somatische) gezondheid voor naastbetrokken ook van belang zijn, met name in het licht van de risico's verbonden aan het metabool syndroom. Verondersteld mag tevens worden dat voorkoming van gewichtsvermeerdering als bijwerking van antipsychotica, ook vanuit het perspectief van naastbetrokkenen, een belangrijk beoogd effect is van bewegingsgerichte interventies.

Professioneel perspectief

De grote mate van zittend gedrag van mensen met een vroege psychose en de noodzaak van beweging vanuit de metabole risico's en de obesogene gevolgen van antipsychotica zijn duidelijke indicaties voor de inzet van psychomotorische therapie. Mede door de beperkingen die mensen ondervinden onder andere vanuit de negatieve symptomen is ook bij fysieke activering ondersteuning door professionals noodzakelijk (Bartels e.a. 2015). Dit is, ook in preventieve zin, van groot belang ook in de zorg rondom een vroege psychose. Van patiënten met schizofrenie is daarnaast bekend dat soms sprake is van afwijkende ervaring van lichamelijke signalen, somatische hallucinaties en een verstoord lichaamsbeeld (Du Bois, 1998; Röhrich & Priebe, 2002; Jenkins & Röhrich, 2007). Sommige auteurs wijzen op ervaringen van somatische depersonalisatie (Fisher, 1986) en stereotype gedragingen die ingegeven lijken door de noodzaak in contact te blijven met het eigen lichaam zoals repeterende aanraking van eigen lichaamsdelen of andere objecten (Röhrich, 2009). Een laatste indicatie vormt de mogelijke aanwezigheid van trauma bij mensen met een vroege psychose. Juist bij comorbide trauma lijkt PMT effectief te zijn.

Middelenbeslag

In de studies naar de effecten van de brede PMT-interventies zijn veelal geen zorg(kosten)data opgenomen. In de studie van Röhrich & Priebe (2011) is wel een kosteneffectiviteitsvraag opgenomen maar hierover is nog niet gepubliceerd (trial register: ISRCTN84216587). Psychomotorische interventies worden aangeboden door HBO-opgeleide professionals en kunnen groepsgewijs worden aangeboden waardoor geen sprake is van relatief hoge kosten.

Organisatie van zorg

In de behandeling van mensen met een vroege psychose dient een professional te zijn die bevoegd en bekwaam is om PMT te geven. Bewegingsinterventie door niet daartoe opgeleide professionals leidt tot minder resultaat en minder therapietrouw.

Maatschappelijk perspectief

Vanuit maatschappelijk perspectief zijn met name de effecten van de fysieke activering van belang omdat deze zowel het psychisch als het somatische functioneren van mensen met een vroege psychose positief kunnen beïnvloeden.. Belangrijk is dat daarmee de effecten van onder andere antipsychotica op gewicht, de bloeddruk en andere aspecten van het metabool syndroom bestreden kunnen worden welke leiden tot een verhoogd overlijdensrisico en hoge zorgkosten. Echter ook versterking van zelfzorg en de aanzet tot maatschappelijke participatie via sport zijn vanuit dit perspectief belangrijk (vergelijk ook n een recent overzicht van reviews op het gebied van vaktherapie welke werd gedaan op initiatief van Zorgverzekeraars Nederland door Smit e.a. 2014).



7.9.5 Aanbevelingen

Psychomotorische therapie en bewegingsactivering zijn een behandeloptie bij overgewicht, bij een slechte lichamelijke conditie, bij spanningsklachten en bij ernstige negatieve symptomen zoals een vertraagde psychomotoriek* (1B)

Psychomotorische therapie dient door een psychomotoire therapeut te worden aangeboden (2C).

*bovenstaande aanbeveling is geadopteerd vanuit de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012)

7.10 Behandeling Traumagerelateerde klachten

7.10.1 Inleiding

Traumagerelateerde klachten komen veel voor bij mensen met een eerste psychotische episode. Het gaat dan zowel om klachten veroorzaakt door psychotrauma in de voorgeschiedenis als traumatisering na het ontstaan van een de psychotische episode. Uit een Australische cohortstudie blijkt dat 83% van de mensen met een eerste psychotische episode is blootgesteld aan tenminste een stressvolle gebeurtenis 34% te maken heeft gehad met seksueel en/ of fysiek misbruik (Conus et al., 2011).

Uit een meta-analyse (n = 4032) blijkt dat bij psychotische stoornissen de prevalentie van post-traumatische stress stoornissen ongeveer 12% is (Achim et al., 2011). Een studie (n= 61) die specifiek uitgevoerd is bij mensen met een vroege psychose laat een prevalentie zien die met 19% zelfs nog wat hoger ligt (Sin et al., 2010). Onbehandelde PTSS klachten hebben een negatief effect op het beloop van psychotische stoornissen. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is een behandelvorm die ontwikkeld werd voor de behandeling van een Posttraumatische stress-stoornis. Bij EMDR wordt een specifieke herinnering geheractiveerd, terwijl met de ogen horizontale bewegingen met de bovenarm worden gevolgd. Elke dertig seconden wordt de patiënt gevraagd spontane associaties te melden. Wanneer er geen nieuwe associaties meer opkomen, wordt de patiënt gevraagd de oorspronkelijke herinnering weer op te roepen. Na enige tijd wordt de herinnering minder beladen en emotioneel.

Imaginaire exposure betreft het in gedachten blootstellen aan een zo gedetailleerd mogelijke herinnering van de traumatische gebeurtenis, met als doel de angst te doen afnemen en eventuele negatieve verwachtingsrelaties te falsificeren.

7.10.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen RCT's gevonden over interventies gericht op het verminderen van posttraumatische klachten bij mensen met een vroege psychose.

7.10.3 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van het bewijs

Bewijs rond het effect van interventies gericht op het verminderen van posttraumatische klachten bij mensen met een vroege psychose ontbreekt nog. Wel is het effect van EMDR en imaginaire exposure aangetoond bij mensen met psychotische stoornissen in één methodologisch goede RCT. Volgens de richtlijn Angststoornissen zijn zowel Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) als imaginaire exposure geïndiceerd bij PTSD. Recent Nederlands onderzoek liet zien dat zowel EMDR als imaginaire exposure effectiever zijn in de behandeling van PTSS klachten bij psychotische stoornissen dan een wachtlijst (Van der Berg et al., 2015). De effect size voor imaginaire exposure ($d=.78$, $p<.001$) was iets hoger dan die voor EMDR ($d=.65$, $p<.001$). Patiënten die imaginaire exposure kregen hadden de hoogste kans op volledige remissie.



Het positieve effect van EMDR op PTSS bij mensen met een psychotische stoornis werd eerder al aangetoond in een kleine ongecontroleerde pilotstudie (Van der Berg en Van der Gaag, 2012) en een kleine gecontroleerde haalbaarheidsstudie (De Bont et al. 2013).

Hoewel deze resultaten replicatie behoeven, kan voorlopig worden geconcludeerd dat de kans op ernstige gevolgen van traumabehandeling, zoals een psychotische decompensatie, op basis van de literatuur klein is. Er worden geen aanwijzingen gevonden dat de behandeling van PTSS speciale aanpassingen vereist voor mensen met een psychotische stoornis.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen negatieve effecten bekend van traumabehandeling voor mensen met een psychotische stoornis aangetoond. Anders dan aangenomen, lijkt traumabehandeling niet tot decompensatie te leiden.

Patiënten perspectief

Mensen met een vroege psychose kampen soms al jaren met traumatische ervaringen. Dit kan leiden tot diverse psychische klachten en minder goed functioneren. Op een normaliserende en open manier contact maken over traumatiserende ervaringen, vergemakkelijkt de stap naar behandeling.

Perspectief naastbetrokkenen

Het kan spannend zijn om over traumatische gebeurtenissen te praten, soms is er de angst dat aandacht besteden aan traumatische gebeurtenissen zal leiden tot een verergering van klachten. Het is van belang de familie duidelijk te informeren over de wetenschappelijke evidentie voor traumabehandeling.

Professioneel perspectief

Er is soms sprake van handelingsverlegenheid. Hulpverleners zijn dan bang dat klachten verergeren wanneer er over gepraat wordt. Dit kan leiden tot onderbehandeling. Gezien de belangrijke rol van trauma bij ontstaan en beloop van psychotische stoornissen, dient routinematig gevraagd te worden naar traumatische gebeurtenissen.

Middelenbeslag

EMDR wordt alleen vergoed wanneer er sprake is van een posttraumatische stress-stoornis. Wanneer er sprake is van een psychotische stoornis met PTSS klachten, zonder volledige diagnose, wordt EMDR in de meeste gevallen niet vergoed.

Organisatie van zorg

In de meeste VIP team is geen/ onvoldoende specifieke deskundigheid aanwezig om EMDR en/ of imaginaire exposure te bieden.

7.10.4 Aanbevelingen

Het routinematig uitvragen van traumatische gebeurtenissen en de gevolgen daarvan worden aanbevolen bij patiënten met vroege psychose (2A).

In het geval van PTSS wordt aanbevolen de reguliere richtlijn voor angststoornissen te gebruiken. (1B).



7.11 Adherence therapie

7.11.1 Inleiding

Adherencetherapie (ook wel compliance therapie genoemd) is de gangbare benaming van interventies die gericht zijn op het bevorderen van medicatiegebruik door het veranderen van de attitude tegenover medicatie. Er is discussie mogelijk over de vraag of dit vanuit het gezichtspunt van gezamenlijke besluitvorming van patiënt en behandelaar over keuzen in de behandeling niet een te paternalistische interventie is. Adherencetherapie maakt gebruik van technieken en principes van motiverende gespreksvoering, psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie. De interventie maakt gebruik van drie fasen:

1. assessment van het ziektebeloop en medicatiegeschiedenis;
2. exploratie van de ambivalentie ten opzicht van behandeling, onderhoudsmedicatie en stigma;
3. het uitvoeren van een medicatieprobleemoplossingsprotocol om een positievere attitude tegenover toekomstig medicatiegebruik te bewerkstelligen.

7.11.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Deze vergelijking is gebaseerd op 1 studie met 24 deelnemers. Zie tabel 7.3

Tabel 7.3

Studie	Land	Diagnose	Gem. Leeftijd	Interventies	N	Treatment (weken)	Follow-up (weken)
UZENOFF, 2008	Verenigd Koninkrijk	FEP	-	ACE vs ST	24	26	-

De studie rapporteerde de uitkomsten direct na 26 weken behandeling. Therapietrouw cijfers werden niet gepresenteerd. Op alle andere uitkomsten was de effectschatting in het voordeel van Adherence Coping Education (ACE) maar was niet statistisch significant. Het ging om de volgende uitkomsten remissie (RR=0.62 [BI: 0.37, 1.04]), depressie (SMD=-0.52 [BI: -1.44, 0.40]), positieve symptomen (SMD=-0.45 [BI: -1.36, 0.47]) en negatieve symptomen (SMD=-0.24 [BI: -1.14, 0.67]). Voor kwaliteit van leven (SMD=0.12 [BI: -0.78, 1.02]) was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant.

7.11.3 Conclusies

Direct na de behandeling

⊕○○○	<i>Remissie, Mentaal welbevinden: depressie, positieve en negatieve symptomen, Kwaliteit van leven</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat ACE een klinisch relevant effect heeft op remissie, depressieve, positieve en negatieve symptomen, en kwaliteit van leven. <i>UZENOFF, 2008</i>
------	--

7.11.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van adherence therapy. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.



7.11.5 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is slecht 1 RCT geïnccludeerd naar de effectiviteit van op zichzelf staande interventies met als doel het verhogen van de therapietrouw. De studie van Uzenhoff is een kleine studie met 24 patiënten. De wetenschappelijke evidentie is dus zeer beperkt. In de studie van Uzenoff wordt beschreven dat de positieve symptomen in de interventiegroep zowel tijdens als na de behandeling significant verbeteren terwijl er bij de treatment as usual groep geen significante verbetering in positieve symptomen zichtbaar is. In de interventiegroep hadden 4 van de 10 patiënten een reductie van 50% op symptomatologie terwijl geen van de patiënten in de controlegroep dat niveau bereikte (Uzenoff, 2008). Ondanks dat het doel van de interventie gericht is op het verhogen van de therapietrouw is de impact op therapietrouw niet bekend. Het betreft een kleine studie met 24 patiënten die replicatie behoeft om gefundeerde uitspraken te kunnen doen over het effect van adherence therapie.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het onderzoek van Uzenoff toont geen significante verschillen tussen ACE en reguliere zorg. Wel zijn alle uitkomstmaten gunstiger voor de patiënten die ACE ontvangen. Er zijn geen ongewenste neveneffecten van ACE gerapporteerd.

Patiënten perspectief

Vanuit patiëntenperspectief is het van belang interventies te krijgen die aansluiten bij de eigen wensen. Het vergroten van therapietrouw is geen doel op zichzelf. Wel is het zo dat interventies effectiever zijn naarmate de therapietrouw groter is. Een belangrijke voorwaarde voor therapietrouw is de therapeutische relatie (Leclerc, Noto, Berssan, Brietzke, 2015). Vanuit deze relatie wordt de verdere behandeling vormgegeven. Daarbij dient vooral aandacht te zijn voor het kiezen van interventies die aansluiten bij de voorkeuren en wensen van de patiënt.

Professioneel perspectief

De eerste 2 a 3 jaar van een psychotische stoornis wordt gezien als de kritische periode waarin het van belang is zoveel mogelijk resultaat te boeken in de behandeling en de kans op een terugval zoveel mogelijk te beperken (Birchwood, 1989). Onderzoek naar therapietrouw richt zich vrijwel uitsluitend op medicatie, maar ook bij psychosociale interventies geldt dat de interventie acceptabel moet zijn voor de patiënt en aan diens wensen te sluiten. Het investeren in de behandelrelatie is een van de belangrijkste factoren in het verhogen van de therapietrouw. Dit vraagt van hulpverleners een grote mate van flexibiliteit en veerkracht. Wanneer een interventie onvoldoende aansluit bij de wensen van de patiënt en/ of wanneer de therapietrouw afneemt, dient samen met de patiënt zoek te worden gegaan naar andere behandelmogelijkheden. Van belang is hierbij wederom te realiseren dat het verhogen van therapietrouw geen doel op zich is, maar een middel om symptomatisch en/ of functioneel herstel te bereiken. Om de intrinsieke motivatie voor behandeling te bevorderen, wordt aanbevolen Shared Decision Making te gebruiken bij het kiezen van interventies. Op deze manier is expliciet aandacht voor het perspectief van de patiënt en worden interventies in samenspraak gekozen.

7.11.6 Aanbevelingen

Adherence therapie wordt niet aanbevolen als aparte behandeling voor mensen in de eerste fase van een psychotische stoornis (1A).

Het is te overwegen te investeren in een goede behandelrelatie als centrale werkwijze binnen een VIP team waarbij aandacht is voor het kiezen van interventies die aansluiten bij de voorkeuren van de patiënt. Intrinsieke



motivatie zal naar verwachting een sterker effect hebben op behandeltrouw dan ACE. Het wordt daarom aanbevolen Shared Decision Making te gebruiken bij het kiezen van interventies (2C).

Referenties – Hoofdstuk 7

- Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull.* 2011 Jul;37(4):811-21.
- Aerts, L.C., Van Busschbach, J.T., & Wiersma, D. (2011). *Vaktherapie in Noord Nederland*. Groningen: RGOC.
- Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S.E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A.G., McGorry, P.D., Gleeson, J.F. (2012) Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* Aug;139(1-3):116-28. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.007. Epub 2012 Juni
- Bartels, SJ, Pratt, SI, Aschbrenner KA, Barre, LK et al (2015) Pragmatic Replication Trial of Health Promotion Coaching for Obesity in Serious Mental Illness and Maintenance of Outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 172 (4), pp. 344-352. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14030357>.
- Bowie, C. R., Grossman, M., Gupta, M., Oyewumi, L. K., & Harvey, P. D. (2014). Cognitive remediation in schizophrenia: Efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Intervention in Psychiatry*, 8, 32-38.
- Bruce L. Bird, Ph.D. Fisher, S. (1986). *Development and structure of the body image*. Vol. 1 & 2. Hillsdale/ New Jersey: Lawrence-Erlbaum-Associates Publishers.
- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. (2009) Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull.* Mar;35(2):383-402. doi: 10.1093/schbul/sbn135. Epub 2008 Nov 14.
- Du Bois, R. (1991). *Körper erleben und psychische Entwicklung*. Göttingen: Hogrefe.
- Challis, S., Nielssen, O., Harris, A., Large, M., (2013) Systematic meta-analysis of the risk factors for deliberate self-harm before and after treatment for first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Jun;127(6):442-54. doi: 10.1111/acps.12074. Epub 2013 Jan 9.
- Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. Pretreatment and outcome correlates of sexual and physical trauma in an epidemiological cohort of first-episode psychosis patients. *Schizophr Bull.* 2010 Nov;36(6):1105-14.
- Curtis J., Henry C., Watkins A., Newall H., Samaras K., Ward P.B., (2011) Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Intervention in Psychiatry*; 5: 108–14.
- Correll CU1, Robinson DG1, Schooler NR2, Brunette MF3, Mueser KT4, Rosenheck RA5, Marcy P6, Addington J7, Estroff SE8, Robinson J9, Penn DL10, Azrin S11, Goldstein A11, Severe J11, Heinssen R11, Kane JM1. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry.* 2014 Dec 1;71(12):1350-63.
- Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765–73.4.
- Curtis J., Newell, H.D., Samaras, H., (2012) The heart of the matter: cardiometabolic care in youth with psychosis, *Early Intervention in Psychiatry*; 6: 347–353eip_Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68: 4–7.



- de Bont PA, van Minnen A, de Jongh A. Treating PTSD in patients with psychosis: a within-group controlled feasibility study examining the efficacy and safety of evidence-based PE and EMDR protocols. *Behav Ther.* 2013 Dec;44(4):717-30
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2007). Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: Preliminary effects. *Schizophrenia Research*, 89, 308-311.
- Flach C, French P, Dunn G, Fowler D, Gumley AI, Birchwood M, Stewart SL, Morrison AP. *Br J Psychiatry.* 2015 Aug;207(2):123-9.
- Fowler, D., Hodgekins, J., Painter, M., Reilly, T., Crane, C., Macmillan, I. et al. (2009). Cognitive behaviour therapy for improving social recovery in psychosis: A report from the ISREP MRC trial platform study (Improving Social Recovery in Early Psychosis). *Psychological Medicine*, 39, 1627-1636.
- Fujita J1, Takahashi Y2, Nishida A3, Okumura Y4, Ando S3, Kawano M5, Toyohara K6, Sho N6, Minami T6, Arai T6. (2015) Auditory verbal hallucinations increase the risk for suicide attempts in adolescents with suicidal ideation. *Schizophr Res.* Oct;168(1-2):209-12. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.028. Epub 2015 Jul 29.
- Haddock, G., Tarrier, N., Morrison, A. P., Hopkins, R., Drake, R., & Lewis, S. (1999). A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 34, 254-258.
- Hansen, J. P., Ostergaard, B., Nordentoft, M., & Hounsgaard, L. (2012). Cognitive adaptation training combined with assertive community treatment: a randomised longitudinal trial. *Schizophr Res*, 135, 105-111.
- Hegde, S., Rao, S. L., Raguram, A., & Gangadhar, B. N. (2013). Cognitive remediation of neurocognitive deficits in schizophrenia. In J. Rajeswaran (Ed.), *Neuropsychological rehabilitation: Principles and applications* (pp. 123-153). Amsterdam Netherlands: Elsevier.
- IGZ (2015) GGZ-instellingen investeren in terugdringen van separatie; verdere acties nodig om ambities te halen Utrecht, juni 2015
- Jackson, C., Trower, P., Reid, I., Smith, J., Hall, M., Townend, M. et al. (2009). Improving psychological adjustment following a first episode of psychosis: A randomised controlled trial of cognitive therapy to reduce post psychotic trauma symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 47, 454-462.
- Jackson, H., McGorry, P., Edwards, J., Hulbert, C., Henry, L., Harrigan, S. et al. (2005). A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med*, 35, 1295-1306.
- Jackson, H. J., McGorry, P. D., Killackey, E., Bendall, S., Allott, K., Dudgeon, P. et al. (2008). Acute phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus befriending for first-episode psychosis: The ACE project. *Psychological Medicine*, 38, 725-735.
- Jolley, S., Garety, P., Craig, T., Dunn, G., White, J., & Aitken, M. (2003). Cognitive Therapy in Early Psychosis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 31, 473-478.
- Gaebel, W., Janner, M., Frommann, N., Pietzcker, A., Kopcke, W., Linden, M. et al. (2002). First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res*, 53, 145-159.
- Gleeson, J.F., Cotton, S.M., Alvarez-Jimenez, M., Wade, D., Gee, D., Crisp, K., Pearce, T., Newman, B., Spiliotacopoulos, D., Castle, D., McGorry, P.D. (2009) A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients *J Clin Psychiatry.* Apr;70(4):477-86. Epub 2009 Mar 24.



- Gleeson, J.F., Cotton, S.M., Alvarez-Jimenez, M., Wade, D., Crisp, K., Newman, B., Spiliotacopoulos, D., McGorry, P.D., (2010) Family outcomes from a randomized control trial of relapse prevention therapy in first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry*. Apr;71(4):475-83. doi:0.4088/JCP.08m04672yel. Epub 2009 Dec 15.
- Goertzel, V., May, P.R.A., Salkin, J. & Schoop, T. (1965). Body-ego technique: An approach to the schizophrenic patient. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 141, 53–60.
- Goldsmith, L. P., Lewis, S. W., Dunn, G., & Bentall R. P. (2015). Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variable analysis. *Psychological Medicine*. doi:10.1017/S003329171500032X
- Gorczynski, P. and G. Faulkner, Exercise therapy for schizophrenia. The Cochrane database of systematic reviews, 2010(5): p. CD004412.
- Jenkins, G. & Röhricht, F. (2007). From cenesthesias to cenesthopathic schizophrenia: a historical and phenomenological review. *Psychopathology*, 40, 361-368.
- Leclerc, E., Noto, C., Bressan, R.A., Brietzke, E., (2015) Determinants of adherence to treatment in first-episode psychosis: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015 01/05;37(2):168-176. Epub 2015 May 1.
- Lecomte, T., Leclerc, C., Corbière, M., Wykes, T., Wallace, C. J., & Spidel, A. (2008). Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 196, 866-875.
- Lewis, S. n., Tarrier, N., Haddock, G., Bentall, R., Kinderman, P., Kingdon, D. et al. (2002). Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: Acute-phase outcomes. *The British Journal of Psychiatry*, 181, s91-s97.
- Madigan, K., Brennan, D., Lawlor, E., Turner, N., Kinsella, A., O'Connor, J. J. et al. (2013). A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course of illness. *Schizophr Res*, 143, 138-142.
- May, P.R.A., Wexler, M., Salkin, J. & Schoop, T. (1963). Non-verbal techniques in the re-establishment of body image and self-identity – a preliminary report. *Research Report*, 16, 68-82.
- McCrone, P., Craig, T. K., Power, P., & Garety, P. A. (2010). Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 196(5), 377-82. doi:10.1192/bjp.bp.109.065896
- McCrone, P., Singh, S. P., Knapp, M., Smith, J., Clark, M., Shiers, D., & Tiffin, P. A. (2013). The economic impact of early intervention in psychosis services for children and adolescents. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(4), 368-73. doi:10.1111/eip.12024
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164, 1791-1802.
- Mesholam-Gately RI1, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ.(2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009 May;23(3):315-36.
- Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, Brabban A, Dunn G, Christodoulides T, Dudley R, Chapman N, Callcott P, Grace T, Lumley V, Drage L, Tully S, Irving K, Cummings A, Byrne R, Davies LM, Hutton P. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Apr 19;383(9926):1395-403*
- Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag, 2012
- Nitsun, M., Stapleton, J.H. & Bender, MP. (1974). Movement and drama therapy with long-stay schizophrenics. *British Journal of Medical Psychology*, 47, 101-19.



- Østergaard Christensen T1, Vesterager L, Krarup G, Olsen BB, Melau M, Gluud C, Nordentoft M. Cognitive remediation combined with an early intervention service in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Oct;130(4):300-10.
- Pallanti S, Quercioli L, Hollander E. Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):53-8.
- Pearsall, R., et al., Exercise therapy in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 2014. 14: p. 117.
- Penn, D. L., Uzenoff, S. R., Perkins, D., Mueser, K. T., Hamer, R., Waldheter, E. et al. (2011). A pilot investigation of the Graduated Recovery Intervention Program (GRIP) for first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 125, 247-256.
- Pfammatter M1, Junghan UM, Brenner HD. (2006) Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull*. Oct;32 Suppl 1:S64-80. Epub 2006 Aug 11.
- Power, P. J. R., Bell, R. J., Mills, R., Herrman-Doig, T., Davern, M., Henry, L. et al. (2003). Suicide prevention in first episode psychosis: the development of a randomised controlled trial of cognitive therapy for acutely suicidal patients with early psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37, 414-420.
- Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. 2014, NICE.
- Pijnenborg GH1, van Donkersgoed RJ, David AS, Aleman A. Changes in insight during treatment for psychotic disorders: a meta- analysis. *Schizophr Res*. 2013 Mar;144(1-3):109-17.
- Pompili M., Serafini, G., Innamorati, M., Lester, D., Shrivastava, A., Girardi, P., Nordentoft, M. (2011) Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophrenia Research*. 2011 Jun;129(1):1-11. doi: 10.1016/j.schres.2011.03.008. Epub 2011 May 6.
- Probst M, Knapen J, Poot G, Vancampfort D. (2010). Psychomotor Therapy and Psychiatry: What's in a Name? *The Open Complementary Medicine Journal*, 2: 105-113.
- Revell, E.R., Neill, J.C., Harte, M., Khan, Z. and Drake, R.J. (2015) A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophrenia research*, published online ahead of publication
- Ren, J. and J. Xia, Dance therapy for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013. 10: p. CD006868.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir MJ et al. (1999) Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*; 56:241–247.
- Röhricht, F. (2009) Body oriented psychotherapy – the state of the art in empirical research and evidence based practice: a clinical perspective. *Body, Movement and Dance in Psychotherapy. An International Journal for Theory, Research and Practice* Vol. 4, 135–156.
- Röhricht, F. & Priebe, S. (2002). Do cenesthesias and body image aberration characterise a subgroup in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 276-282.
- Röhricht, F. & Priebe, S. (2006). Effect of body oriented psychological therapy on negative symptoms in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Psychological Medicine*, 36, 669-678.
- Röhricht, F., Priebe, S. & Papadopoulos, N. (2009). Ego-pathology, body (self) experience and Body Psychotherapy in chronic schizophrenia. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 82, 19-30.
- Röhricht, F., Papadopoulos, N., Holden, S., Clarke, T. & Priebe, S. (2011). Clinical effectiveness and therapeutic processes of body psychotherapy in chronic schizophrenia – an open clinical trial. *Arts in Psychotherapy* 38, 196-203.



- Shiers, D., Curtis, K., (2014) Cardiometabolic health in young people with psychosis, *The Lancet Psychiatry*, 1: 492-4.
- Sin GL, Abidin E, Lee J, Poon LY, Verma S, Chong SA. Prevalence of post-traumatic stress disorder in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2010 Nov;4(4):299-304
- Smit Y, De Beurs D, Van den Bruel A, Vlayen J, Cuijpers, P (2014) Overview van reviews over vaktherapie in de geestelijke gezondheidszorg –rapport voor Zorginstituut Nederland. Amsterdam: Meta, VU.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, Kendall T (2015). Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 11;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166. eCollection 2015.
- Stavenuiter, B. (2012). Goede (vroeg)psychosezorg volgens familie en naasten. In W. Veling, M. Van der Wal, S. Jansen, J. Van Weeghel, & D. Linszen (Eds.), *Handboek Vroege Psychose* (pp. 187–191). Amsterdam: SWP.
- Strakowski SM, Keck PE Jr, McElroy SL, Lonczak HS, West SA. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry*. 1995 Mar-Apr;36(2):106-12.
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tauskanen, A., et al. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374(9690), 620-627.
- Ueland, T., Rund, B. r. R., Borg, N. E., Newton, E., Purvis, R., & Wykes, T. (2004). Modification of performance on the Span of Apprehension Task in a group of young people with early onset psychosis. *Scandinavian Journal of Psychology*, 45, 55-60.
- Vancampfort, D., et al., Systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia. *Phys Ther*, 2012. 92(1): p. 11-23.
- van den Berg DP, van der Gaag M. Treating trauma in psychosis with EMDR: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2012 Mar;43(1):664-71.
- van den Berg DP, de Bont PA, van der Vleugel BM, de Roos C, de Jongh A, Van Minnen A, van der Gaag M. (2015) Prolonged exposure vs eye movement desensitization and reprocessing vs waiting list for posttraumatic stress disorder in patients with a psychotic disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 72(3):259-67
- van Dusseldorp, L., Goossens, P., & van Achterberg, T. (2011). Mental health nursing and first episode psychosis. *Issues Ment. Health Nurs.*, 32, 2-19.
- Wolters, H.A., Knegtering, H., Wiersma, D., e.a. (2003). Experiences of patients with antipsychotic medication: a questionnaire. *Schizophrenia Research*, 60(Special Issue), 370.
- Wolters, H.A., Knegtering, R., Wiersma, D., van den Bosch, R.J., (2006) Evaluation of the subjects' response to antipsychotics questionnaire. *Int Clin Psychopharmacol*. Jan;21(1):63-9
- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70, 913-920.
- Wunderink, L., Nienhuis, F. J., Sytema, S., Slooff, C. J., Knegtering, R., & Wiersma, D. (2007). Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: Relapse rates and functional outcome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 654-661.
- Wykes et al (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia; methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168, 472-485



Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A. et al. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 421-427.



8 Maatschappelijke participatie

8.1 Inleiding hoofdstuk

De eerste psychose doet zich meestal voor in de toch al zo veeleisende tijd van de jongvolwassenheid. Volwassen worden betekent immers loskomen van je ouders, experimenteren met zelfstandigheid, aangaan van relaties en je weg vinden in opleiding en werk.

De eerste psychotische episode leidt daarom vaak tot een verstoring op allerlei levensgebieden en een stilstand op het gebied van de sociaal-maatschappelijke en persoonlijke ontwikkeling. Wat volgt is een periode waarbinnen de jongere 'patiënt' wordt binnen de GGZ, behandeling en begeleiding dient te accepteren vanuit gespecialiseerde teams en gedwongen wordt terug te kijken op een vaak traumatische periode. Veel van de aangeboden interventies vanuit de GGZ zijn gericht op symptoomreductie, het vergroten van kennis over de nieuw ontstane realiteit en hoe om te gaan met deze psychotische kwetsbaarheid.

Herstel van sociale rollen en maatschappelijke participatie wordt vaak voorzichtig ingezet, waarbij de GGZ van oudsher een terughoudende en voorzichtige aanpak prefereert. Het bieden van toekomstperspectief wordt belangrijk geacht, maar nog te vaak gekoppeld aan volledig symptomatisch herstel. De patiënt wordt geacht eerst om te leren gaan met zijn klachten en geleidelijk te werken aan een zinvolle dag invulling. Terugkeer naar school of het oppakken van werk zijn doelen op de lange termijn en worden ingezet nadat de patiënt voldoende inzicht en besef heeft ontwikkeld van de ziekte en haar symptomen. Hierin staat de GGZ niet alleen. Instanties als het UWV of de gemeente hebben jarenlang jonge mensen met een psychotische kwetsbaarheid afgekeurd voor de arbeidsmarkt. Hoewel de afwezigheid van de druk om te solliciteren maakt dat deze jongeren de tijd krijgen om aan hun herstel te werken, blijkt dit vaak een averechts effect te hebben op het sociaal-maatschappelijk herstel van deze jongeren. De rehabilitatiebenadering, met zijn kritiek op de restrictieve en klinische GGZ van de jaren '60 en '70, heeft in belangrijke mate bijgedragen aan een verschuiving van de visie op werken en leren. Hieruit zijn verschillende stromingen ontstaan met aandacht voor werken en leren, zoals de Individuele Rehabilitatie Benadering (Anthony et al., 1999) en het Systematisch Rehabilitatiegericht Handelen (SRH). Op het gebied van het vinden en behouden van werk bij jongeren met een vroege psychose wordt Individual Placement and Support (IPS) gezien als de best onderzochte en meest effectieve vorm van arbeidsrehabilitatie.⁷

Het rapport 'Bridging the Gap'⁸ (Hendriksen-Favier, 2012) van het Trimbos-instituut beschrijft de grote achterstand die jongeren met psychotische ervaringen oplopen ten opzichte van de groep jongeren die dit niet meemaken. Het betreft hier achterstanden op het gebied van werk/school, wonen, sociale contacten en vrije tijd. Een belangrijke conclusie van dit rapport is dat het hebben van een betaalde baan of het afronden van een opleiding een zeer belangrijke bijdrage levert aan herstel. In feite wordt hiermee de situatie omgedraaid; (volledig) herstel is geen voorwaarde meer voor het oppakken van werk of studie, werk en studie ondersteunen juist een gezond herstelproces. Het geeft betekenis aan het leven en vergroot de zelfwaardering, het zorgt voor dagstructuur en geeft perspectief voor de toekomst.

Klinische uitgangsvragen in dit hoofdstuk:

1. Wat is het effect van algemene/brede rehabilitatiebenaderingen bij vroege psychose?

⁷ Rinaldi et al, 2010 in rapport Bridging the Gap (p.28)

⁸ Hendriksen-Favier, Bridging the gap trimbos instituut 2012 (p.7)



2. Welke interventies zijn effectief in het verhogen van de participatie in de maatschappij op verschillende levensgebieden (werk, leren, sociale contacten, wonen, dagbesteding, antistigma)?

8.2 Algemene rehabilitatiebenaderingen

8.2.1 Inleiding

De eerste psychose ontstaat meestal in de fase van jong volwassenheid. In deze fase maken mensen belangrijke keuzen en zetten zij stappen in sociaal maatschappelijk functioneren die doorwerken in de rest van het leven. Jongeren behalen schooldiploma's, maken een begin met een carrière, vinden een partner. Zij worden volwassen en groeien toe naar zelfstandigheid. Een psychose heeft vaak grote gevolgen voor al deze levensterreinen. Opleiding en werk kosten vaak veel moeite en kunnen zelfs verloren gaan, sociale contacten komen onder spanning te staan, en er is eerder sprake van meer afhankelijkheid dan van meer zelfstandigheid.

Behandeling van vroege psychose omvat niet alleen interventies die herstel van symptomen moet bewerkstelligen, maar ook, en misschien wel juist, ondersteuning bij herstel van sociaal en maatschappelijk functioneren. Al heeft het zelfvertrouwen vaak een knauw gekregen, jongvolwassenen die een psychose hebben gehad hebben dezelfde wensen en ambities als anderen. Tegelijk hebben ze behoefte aan hulp om hun sociale en maatschappelijke leven weer op te pakken. Dit is het domein van rehabilitatie.

In deze paragraaf wordt beschreven welke algemene rehabilitatiebenaderingen bij vroege psychose werkzaam zijn. Het gaat om methodieken die niet alleen maar één specifiek aspect van sociaal of maatschappelijk functioneren betreffen, maar in bredere zin handvatten bieden voor herstel van het functioneren. De doelen van de patiënt worden hierbij als startpunt genomen.

Klinische uitgangsvraag voor deze paragraaf:

- Wat is het effect van brede rehabilitatiebenaderingen bij vroege psychose?

8.2.2 Wetenschappelijke onderbouwing

De review protocollen zijn opgenomen in bijlage 8.A.

Zoekstrategie

Voor het hoofdstuk Maatschappelijke participatie van mensen met een vroege psychose is gezocht in drie databases: PsycInfo, PubMed en CINAHL. Er is niet gelimiteerd op taal of jaartal. Er is specifiek gezocht naar systematic reviews, meta-analyses, rct's en overige designs met vergelijkingsgroep. De searches zijn uitgevoerd op 1 en 3 december 2014. Zie bijlage 8.B voor gebruikte zoektermen voor de doelgroep en voor de verschillende leefgebieden en subthema's.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

Er zijn geen studies (RCT's of non-RCT's met een controlegroep) gevonden die het effect van algemene rehabilitatiemethoden (zoals IRB en SRH) onderzochten bij mensen met een vroege psychose.

Op basis van de inclusiecriteria werden 4 RCT's geïnccludeerd waarin het effect van *herstelgerichte cognitieve therapie* gericht op verschillende aspecten van maatschappelijke participatie werd geëvalueerd: [FOWLER2009b; PENN2011; JACKSON2008; JACKSON2005]. Gezien de brede focus van deze cognitief georiënteerde herstelgerichte psychotherapie op meerdere aspecten van maatschappelijke participatie, zijn deze studies geïnccludeerd binnen de paragraaf Algemene rehabilitatiemethoden.



In bijlage 8.C is een overzicht opgenomen van de studies die op basis van full tekst zijn geëxcludeerd voor het sub-thema Algemene rehabilitatiemethoden, inclusief herstelgerichte cognitieve therapie. Redenen voor exclusie waren: doelgroep geen vroege psychose, ontbreken van controlegroep, interventie was onderdeel van integrated treatment of ACT, design artikel, publicatie in Chinees, beschrijving van model of care.

Resultaten

Algemene rehabilitatiemethoden

Er zijn geen studies (RCT's of non-RCT's met een controlegroep) gevonden die het effect van algemene rehabilitatiemethoden (zoals de individuele-rehabilitatiebenadering (IRB) en Systematisch Rehabilitatiegericht Handelen (SRH) onderzochten bij mensen met een vroege psychose.

De werkgroep acht het echter aannemelijk dat de resultaten van onderzoeken naar algemene rehabilitatiemethoden zoals gegeven in de MDR Schizofrenie, grotendeels van toepassing zijn op de vroege psychose groep. De laatste jaren wordt sterk benadrukt dat rehabilitatie vroeg dient te beginnen, en niet pas in een later stadium van psychotische aandoeningen aan de orde moet komen (Veling et al, Handboek Vroege Psychose, 2012). Doelen van patiënten zijn wellicht anders in sommige opzichten, maar dezelfde algemene methodieken van rehabilitatie kunnen worden ingezet.

In de MDRS worden onderzoeken naar algemene rehabilitatiebenaderingen bij schizofrenie beschreven. Een belangrijke methodiek is de individuele rehabilitatie benadering (IRB) van Anthony en anderen uit Boston, Verenigde Staten. IRB beoogt patiënten te helpen bij het realiseren van hun wensen en doelen op de gebieden wonen, werken, leren en sociale contacten (Luijten et al. in Korevaar & Dröes, 2008). Een Italiaanse studie gebruikte VADO, een op IRB geënte methode om vaardigheden vast te stellen en doelen te formuleren. Gigantesco (2006) vergeleek VADO met standaardzorg, en vond na zes maanden een significante stijging van het sociaal functioneren in de VADO groep, gemeten met de Personal and Social Performance schaal ($40,8 \pm 10,9$ versus $35,3 \pm 11,6$; verschil in gemiddelden 5,5; 95%-BI 0,67-10,33). Na twaalf maanden zette deze verbetering verder door (46 versus 38, geen SD en BI gegeven). In een Nederlandse multisite rct werd irb vergeleken met gebruikelijke rehabilitatiebegeleiding bij persoonlijke doelen (Swildens et al., 2011).

Hieruit bleek dat patiënten naar hun eigen oordeel vaker volledig hun persoonlijke doelen op maatschappelijke levensdomeinen (wonen, werk, contacten, leren) bereiken dan patiënten met andere begeleiding. Ook vonden patiënten in de irb conditie vaker werk (inclusief vrijwilligerswerk) dan andere patiënten in de onderzoeksperiode. Voor meer achtergronden en informatie over deze en andere algemene rehabilitatiebenaderingen verwijzen wij naar het recente Handboek Flexible ACT (Van Weeghel en Nijssen, 2015) en de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Alphen et al, 2012).

Herstelgerichte cognitieve therapie

Tabel 8.1 geeft een samenvatting van de studiekeurmerken en belangrijkste resultaten van de geïnccludeerde studies rond herstelgerichte cognitieve therapie. In een meta-analyse met twee vergelijkingen (herstelgerichte cognitieve therapie vs. TAU; en herstelgerichte cognitieve therapie vs. befriending) is onderzocht of de inzet van een combinatie van interventies gericht op sociaal functioneren en andere aspecten van maatschappelijke participatie (o.a. opgebouwd uit herstelgerichte cognitieve therapie en begeleiding bij functioneren in werk en opleiding) effect heeft op het sociaal functioneren, functioneren in arbeid, deelname aan economisch gewaardeerde activiteiten en hospitalisatie (forest plots, zie bijlage 8.E). Een overzicht van de Risk of Bias van de geïnccludeerde studies is opgenomen in bijlage 8.D.



Tabel 8.1 Studiekekenmerken Herstelgerichte cognitieve therapie

Studie	Type of Study	Cou ntry	Mean age	Pnt sample	N	Intervention	Treatm (wk)	FU (wk)	Main findings
PENN2011	RCT	US	22,2	FEP	46	GRIP + TAU vs TAU GRIP: Graduated Recovery Intervention Program: CBT program aims to enhance illness management and facilitate functional recovery.	24	37	FU: Role functioning (RFS): social funct: RR:-0,53, ns Vocational funct: RR=-0,30, ns
FOWLER2009B	RCT	UK	29 4,8	Early Stages psych	77	SRCBT vs TAU SRCBT: Social Recovery CBT (CBT + voc assistance)	39	-	PT:Structured activity: SRCBT:40 C:34,4, p<0.001 Constr ec activity (work, educ, childcare): SRCBT: 19,2 C:15,6, p<0.02
JACKSON 2008	RCT	Aust ralië	23,3	FEP	62	CBT (social recovery) vs Befriending	26	52	
JACKSON 2005	RCT	Aust ralië	22,5	FEP (incl bipolar)	91	COPE + TAU vs EPPIC TAU COPE: Cognitively Oriented Psychotherapy for Early psychosis: COPE primarily attempts to facilitate the adjustment of the person by assisting them to resume their	52	-	

						developmental tasks, e.g. resuming an occupation or schooling, and developing relationships.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

GRIP=Graduated Recovery Intervention Program; SRCBT=Social Recovery CBT; CEI=Comprehensive Early Intervention; COPE=Cognitively Oriented Psychotherapy for Early psychosis; EPPIC=Early Psychosis Prevention and Intervention Centre.

Resultaten uit de meta-analyse, forest plots zie bijlage 8.E:

De vier RCT's rapporteerden de uitkomsten direct na behandeling (24-52 weken). Twee RCT's rapporteerden ook resultaten bij follow up (37-52 weken).

Vergelijking herstelgerichte cognitieve therapie versus TAU

Direct na de behandeling (PT) was de effectschatting op één uitkomst in het voordeel van herstelgerichte cognitieve therapie maar statistisch niet significant. Het ging om de uitkomst: economisch gewaardeerde activiteiten, inclusief werk en opleiding (N=121, SMD=-0,23 [-0,59;0,13], p=0,21). Daarnaast was de effectschatting zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor de uitkomsten: sociaal functioneren (N=212; SMD=-0,05 [-0,54;0,44], p=0,85) en aantal mensen opgenomen (N=121, RR=0,99 [0,82;1,20], p=0,94). Bij follow up (FU - 37 weken) was de effectschatting op één uitkomst in het voordeel van herstelgerichte cognitieve therapie maar statistisch niet significant. Het ging om de uitkomst: sociaal functioneren (N=42, SMD=-0,25 [-0,84;0,36], p=0,43).

Daarnaast was de effectschatting bij follow up zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor de uitkomsten: economisch gewaardeerde activiteiten (N=42, SMD=0,01 [-0,60; 0,61], p=0,99) en hospitalisatie (N=42, RR=1,05 [0,89;1,25], p=0,55).

Vergelijking herstelgerichte cognitieve therapie versus befriending

Direct na de behandeling (PT) was de effectschatting op één uitkomst in het voordeel van herstelgerichte cognitieve therapie maar statistisch niet significant. Het ging om de uitkomst: sociaal functioneren (N=62; SMD=-0,40 [-0,90;0,11], p=0,12). Daarnaast was de effectschatting bij follow up (FU – 52 weken) zowel statistisch niet significant als klinisch niet relevant voor: hospitalisatie (N=57; RR=1,35 [0,65;2,80], p=0,42).

8.2.3 Conclusies

⊕⊕⊕⊕	<i>Conclusie geëxtrapoleerd *</i> Er zijn aanwijzingen dat de Individuele Rehabilitatie Benadering (IRB) (variant: VADO-benadering) effectief is in het verbeteren van het dagelijks functioneren van patiënten. Er zijn aanwijzingen dat dit effect een jaar aanhoudt. <i>GIGANTESCO, 2006</i>
------	--

* Bovenstaande conclusie is geëxtrapoleerd vanuit de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Van Alphen, 2012).

⊕⊕⊕⊕	<i>Deelname economisch gewaardeerde activiteiten, inclusief werk en opleiding (post treatment en follow-up)</i>
------	--



⊕⊕○○	Het is aannemelijk dat de inzet van herstelgerichte cognitieve therapie na een vroege psychose, in vergelijking met TAU, <i>geen</i> effect heeft op deelname aan economisch gewaarde activiteiten, inclusief werk en opleiding. <i>FOWLER2009b; PENN2011</i> Er zijn aanwijzingen dat deze resultaten bij follow up vergelijkbaar zijn. <i>PENN2011</i>
⊕⊕○○	<i>Sociaal functioneren (post treatment en follow-up)</i> Er zijn aanwijzingen dat de inzet van herstelgerichte cognitieve therapie na een vroege psychose, in vergelijking met TAU en met befriending, <i>geen</i> effect heeft op het sociaal functioneren. <i>FOWLER2009b; PENN2011; JACKSON2005</i>
⊕⊕○○	<i>Hospitalisatie (aantal mensen opgenomen) (post treatment en follow-up)</i> Er zijn aanwijzingen dat de inzet van herstelgerichte cognitieve therapie na een vroege psychose in vergelijking met TAU en met befriending, <i>geen</i> significant effect heeft op hospitalisatie. <i>PENN2011; FOWLER2009b</i>

8.2.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van algemene rehabilitatiemethoden. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

8.2.5 Van bewijs naar aanbeveling

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van algemene rehabilitatie benaderingen bij vroege psychose. De studies die gevonden werden betreffen cognitief georiënteerde herstelgerichte psychotherapie (GRIP, SRCBT en COPE), gericht op het hernemen van sociaal-maatschappelijke rollen, gebruik makend van principes van cognitieve gedragstherapie. Het effect van deze interventies vergeleken met TAU was niet significant. De afzonderlijke studies waren klein en underpowered. Het ontbreken van effect kan er ook mee te maken hebben dat de studies werden uitgevoerd in hoog gespecialiseerde centra voor vroege interventie psychose, waar vroege rehabilitatie hoog in het vaandel staat en de kwaliteit van TAU al erg hoog was.

Onderzoek naar IRB werd alleen verricht in patiënten groepen met een langere ziekteduur, dus niet bij vroege psychose. Extrapolerend vanuit de MDR Schizofrenie zijn er aanwijzingen dat deze methodiek effectief is om dagelijks functioneren te verbeteren, ook op wat langere termijn. Een Nederlandse RCT bevestigde de effectiviteit van IRB, na een follow-up van 24 maanden, op het behalen van persoonlijke doelen, ook op het gebied van sociale participatie (Swildens et al., 2011). Een openstaande vraag is wel of patiënten uiteindelijk ook zonder IRB begeleiding vanuit hun wensen haalbare doelen weten te formuleren en die doelen ook kunnen behalen. Generaliseren de vaardigheden, of blijven patiënten afhankelijk van hulpverleners om het geleerde in praktijk te brengen?



Er bestaan ook andere rehabilitatie methodieken waarbij participatie een doel is, zoals de 'strength' methode, Illness Management and Recovery (IMR) en Systematisch Rehabilitatiegericht Handelen (SRH) (Van Wel en Van Weeghel, 2012). Bij deze methodieken staan kwaliteit van leven, zelfbeschikking en tevredenheid centraal. Het effect van deze methoden op participatie bij patiënten met psychose is niet onderzocht.

Patiënten met vroege psychose vinden het heel belangrijk om sociale en maatschappelijke rollen weer op te pakken (Bridging the gap; Hendriksen-Favier, Trimboos 2012). Net als andere jongeren willen ze meedoen in de maatschappij: een schooldiploma, betaald werk, een partner, een sociaal netwerk. Ook voor naastbetrokkenen heeft dit grote betekenis, in de eerste plaats omdat patiënten hierdoor hun eigen doelen bereiken, maar ook omdat betere rehabilitatie grotere zelfstandigheid betekent. Hierdoor zal het beroep dat op naastbetrokkenen gedaan wordt in de zorg voor patiënten kleiner kunnen worden. Hoewel er dus weinig evidentie is voor algemene rehabilitatie methodieken, is de werkgroep van mening dat interventies om deze participatie doelen beter te verwezenlijken een centraal onderdeel van behandeling van vroege psychose moeten zijn. Er is lange tijd relatief weinig aandacht geweest voor rehabilitatie bij mensen met vroege psychose, maar sinds de internationale ontwikkeling van vroege interventie psychose behandelteams (VIP) wordt het belang van vroege rehabilitatie in toenemende mate onderkend (Van Wel en Van Weeghel, Handboek Vroege Psychose 2012). Rehabilitatie moet wellicht juist ook in deze fase plaatsvinden. Sociaal en beroepsmatig herstel is vaak beter bereikbaar als het disfunctioneren nog niet zo lang heeft geduurd, en het hangt samen met betere participatie en minder negatieve symptomen op de lange termijn (Álvarez-Jiménez et al., 2012). Wachten met rehabilitatie tot symptomen van de eerste psychose helemaal in remissie zijn is dan ook geen goede strategie, het is risicovol, onnodig en demotiverend. Kanttekening daarbij is dat patiënten in deze fase (van leeftijd en aandoening) soms nog weinig inzicht in de eigen sterke en zwakke punten hebben. Meedoen in de maatschappij kan hierin inzicht verschaffen, en dient gepaard te gaan met goede monitoring.

Implementatie van algemene rehabilitatie methoden zoals IRB in de zorgpraktijk vragen investering in middelen en tijd van instellingen en behandelteams. Een gefaseerde en planmatige opzet van scholing van professionals is nodig, alsook facilitering van werkbegeleiding (MDR Schizofrenie, 2012). Een behandelklimaat moet worden ontwikkeld waarin rehabilitatie van patiënten vanzelfsprekend is, en participatie doelen van patiënten centraal staan. Dat kan alleen ontstaan door een gecombineerde aanpak van zowel top-down als bottom-up implementeren.

Een betere rehabilitatie van patiënten is ook van belang vanuit maatschappelijk perspectief. Patiënten kunnen zo een waardevolle bijdrage leveren aan de maatschappij. Daarnaast zijn maatschappelijke kosten lager als patiënten meer participeren, doordat ze minder een beroep hoeven doen op hulpverlening en uitkeringen.

8.2.6 Aanbevelingen

Maatschappelijke participatie dient aantoonbaar een centrale plaats in te nemen in behandeling van patiënten met vroege psychose. Het dient een onderdeel te zijn van elk behandelplan. (1B)

Programma's waarin patiënten op methodisch verantwoorde wijze worden begeleid en ondersteund op de gebieden wonen, werken, leren, dagbesteding en sociale relaties, dienen tot het standaardaanbod voor mensen met vroege psychose te behoren. Programma's waarin patiënten systematisch worden geholpen bij het vertalen van eigen wensen in haalbare doelen en bij het verwerven van de vaardigheden en steun die nodig zijn om deze doelen te bereiken, verdienen de voorkeur. (1B)*

* Deze aanbeveling is een bewerking van het advies zoals geformuleerd in de MDR Schizofrenie (2012).

Gezien het geringe bewijs en de heterogeniteit van de studies kan herstelgerichte cognitieve therapie niet worden aanbevolen als algemene methodiek om participatie te bevorderen bij vroege psychose. (2C)



Er dient meer onderzoek gedaan te worden naar het effect van specifieke methodieken om maatschappelijke participatie te bevorderen bij vroege psychose, zoals IRB, IMR, SRH. (1C)

8.3 Werken en leren

8.3.1 Inleiding

Het hebben van een baan leidt meestal tot financiële onafhankelijkheid, structuur en doel in het leven, sociale contacten, een gevoel van identiteit, en tot zelfwaardering. Het volgen van een opleiding heeft grotendeels dezelfde effecten en vergroot de kans op werk. Patiënten met een psychotische stoornis willen en kunnen werken en/of een opleiding volgen: het is het meest genoemde behandeldoel door patiënten (Secker et al 2001). Ook studenten met psychiatrische of psychische beperkingen behouden hun interesse in het volgen van onderwijs en educatie (Corrigan 2008). Bij aanvang van de behandeling had in de 20^{ste} eeuw gemiddeld de helft van de patiënten een baan of was bezig met een opleiding, na 12 maanden was dit 25%, en na de tweede psychose ging dit snel verder omlaag (Rinaldi et al 2010). Dit is mogelijk een neerwaartse spiraal omdat werkloosheid een onafhankelijke risicofactor is voor het krijgen van een terugval (Owens 2010).

Behandelaren hebben vaak te lage verwachtingen van patiënten op dit gebied, en hinderen daarmee de behandeling (Chapman 2002; Fekete 2004). Een veel gebruikt argument is dat werk tot stress en daarmee een verhoogd risico op terugval zou leiden. Dit kan soms zo zijn, maar de voordelen van werk kunnen dan toch groter zijn. Andere mogelijke hindernissen zijn bijwerkingen van medicatie, stigmatisering op de werkvloer, cognitieve beperkingen, snelle overprikkelbaarheid, vermoeidheid en depressie (McGurk & Mueser; Dickerson 2008). Belangrijke succesfactoren zijn motivatie, een goed CV, en self-efficacy. Medische factoren zoals diagnose, ernst van de symptomen, ernst van de handicap en sociale vaardigheden zijn niet of nauwelijks voorspellend voor succes op de arbeidsmarkt.

Gedurende het afgelopen decennium is er binnen de psychiatrie een meer optimistische kijk op de behandeling en de prognose met vroege psychose ontstaan. Ook in de maatschappij zijn er veranderingen ingezet die hieraan bijdragen:

In 2003 is de Wet Gelijke Behandeling ingevoerd, die ervoor moet zorgen dat patiënten niet anders behandeld worden dan ieder ander. In het verzekeringsgeneeskundige protocol "schizofrenie en verwante psychosen" (NVVG, 2008) staat dat werk of opleiding voor een deel van de mensen met schizofrenie en verwante psychosen tot de mogelijkheden behoort. Daarvóór werden mensen met schizofrenie vrijwel automatisch volledig arbeidsongeschikt verklaard.

In juli 2014 is er door de gezondheidsraad advies uitgebracht om de participatie van jongeren van psychische problemen te stimuleren. Per 1 januari 2015 is de participatiewet ingegaan. De participatiewet is bedoeld om burgers die niet zelfstandig in staat zijn om het minimum loon te verdienen voorrang te geven op de arbeidsmarkt door middel van garantiebanen. Van werkgevers met meer dan 50 werknemers wordt verwacht dat zij 5% van de te vergeven banen reserveren voor deze doelgroep.

In het algemeen leidt een psychiatrische stoornis ook tot een lager percentage studenten dat hun opleiding afrondt met een diploma (Lee et al., 2009). De reden hiervoor is dat studenten met psychische problemen tijdens hun opleiding te maken krijgen met een scala aan hindernissen, waarbij kwaliteitseisen, studielast en werktempo vaak te hoog zijn en niet individueel te beïnvloeden. Een veelvuldig voorkomend probleem is het gebrek aan samenwerking en coördinatie tussen onderwijs gerelateerde ondersteuning en de behandelaars (Corrigan et al., 2008; Storrie et al, 2010; Pratt et al., 2007). Op basis van bovenstaande constatering zijn in vooral de VS,



Canada en Engeland good practices op het gebied van “Begeleid Leren” ontwikkeld (Collins & Mowbray, 2005; Isenwater et al, 2002; Corrigan et al, 2008; Mowbray et al, 2005; Unger, 1998; Unger, Pardee & Shafer, 2000). Ook in Nederland zijn inmiddels op hoge scholen en het MBO regelmatig aanpassingen mogelijk. Zo kan de studiefinanciering bijvoorbeeld met een jaar verlengd worden, waardoor iemand langer over de studie kan doen. Er zijn verschillende methodieken gericht op het vinden, verkrijgen en behouden van een reguliere opleiding of een betaalde baan. Dit zijn “begeleid leren” binnen de Individuele Rehabilitatie Benadering (IRB); stapsgewijze arbeidsvoorbereiding; begeleid werken en –leren; en Individual Placement and Support of Individuele Plaatsing en Steun (IPS).

Begeleid leren richt zich met name op het behouden en verkrijgen van een opleiding (Korevaar & Dröes, 2008). Dit vereist nauwe samenwerking tussen onderwijsinstellingen en de GGZ. Onder begeleid leren wordt verstaan: “mensen met psychiatrische beperkingen helpen bij het kiezen, verkrijgen en behouden van een reguliere opleiding”. Niet de behandeling van de aandoening maar de ondersteuning bij het studeren, naast of na de behandeling staat centraal.⁹ De werkwijze is gebaseerd op de Individuele Rehabilitatiebenadering (IRB), een evidence based practice, en daardoor opgenomen in de databanken effectieve interventies van Movisie (welzijn) en het Trimbos-instituut (langdurige GGZ). De IRB is ontwikkeld door het Center for Psychiatric Rehabilitation van de Boston Universiteit in de Verenigde Staten. Het Kiezen-Verkrijgen-Behouden-model van Begeleid Leren omvat drie fasen: In de fase van het kiezen wordt de jongere geholpen bij het maken van een weloverwogen keuze over waar, wanneer, waarom en hoe hij of zij (terug) naar school wil gaan. Activiteiten in de fase van het verkrijgen richten zich op de vaardigheden en ondersteuning die de jongere helpt bij verkrijgen van toegang tot de opleiding van eigen keuze. In de fase van het behouden gaat het om het helpen van de jongere bij het met succes en tevredenheid volhouden en afronden van de opleiding.

Stapsgewijze arbeidsvoorbereiding is de traditionele manier van werken in de GGZ waarbij werkzoekenden een langdurig voorbereidingstraject doorlopen. Mogelijke onderdelen hiervan zijn beschut werken, en arbeidsgewenning en –training.

Begeleid werken wordt vaak door gemeentes en UWV toegepast. Het betreft een methodiek waarbij iemand geleidelijk naar begeleid werk wordt toegeleid. Deze methode bestaat uit een aantal vaste stappen: assessment, plaatsing, coaching en loopbaanbegeleiding. De modelgetrouwheid (uitgaande van supported employment) is per gemeente of re-integratiebureau verschillend. De verschillende fasen in dit proces worden vaak door verschillende re-integratie professionals uitgevoerd.

De IPS methodiek is ook gebaseerd op supported employment. De patiënt bepaalt zelf of hij of zij op zoek gaat naar een betaalde baan. Deze methode gaat uit van “zero exclusion” en is geïntegreerd met de behandeling. Er wordt snel gezocht naar een baan die de voorkeur van de patiënt heeft. Bij IPS zoekt de patiënt met hulp zo snel mogelijk naar de betaalde baan die hij of zij wenst. Vervolgens krijgt de patiënt hulp aangeboden om de obstakels die zich voordoen te nemen (first place then train). Vanuit een multidisciplinair team wordt er doorlopend steun gegeven, inclusief advies rond uitkeringen. Er is hooguit een zeer korte voorbereiding, training, of onderzoek om te zien of de patiënt wel geschikt is. Formeel bestaat een IPS traject uit drie fasen; 1) de fase van oriëntatie (onderzoek, motivatie, voorbereiding), welke gezien wordt als onderdeel van de reguliere behandeling en doorgaans plaatsvindt in 3 tot 8 gesprekken; 2) de fase van bemiddeling naar werkgevers; en 3) de fase van coaching on the job. In de praktijk blijkt dat deze fasen deels in elkaar overlopen. Zo is vaak ook tijdens het plaatsingstraject nog sprake van ‘behandeling of begeleiding’ doordat de patiënt wordt blootgesteld aan allerlei

⁹ <http://www.begeleidleren.nl/begeleid-leren/>

nieuwe situaties (exposure) en is in de fase van 'coaching on the job' weer sprake van bemiddeling zodra herplaatsing naar een andere baan of functie aan de orde is. Een volledig IPS traject duurt doorgaans 2 tot 3 jaar. IPS is bij patiënten met een ernstige psychische aandoening een bewezen effectieve interventie voor het verkrijgen van betaald werk (Kinoshita et al 2014). IPS is bij deze doelgroep ook in Nederland effectief gebleken (Michon et al 2014).

Uitgangsvraag in deze paragraaf is:

- Welke interventies zijn effectief in het verhogen van de participatie in de maatschappij op verschillende levensgebieden: werk en opleiding?

8.3.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Het review protocol is opgenomen in bijlage 8.A.

Zoekstrategie

Voor de maatschappelijke participatie van vroege psychose is gezocht in drie databases: PsycInfo, PubMed en CINAHL. Er is niet gelimiteerd op taal of jaar. Er is specifiek naar systematic reviews, meta-analyses, rct's en non-rct's met controle groep gezocht.

De searches zijn uitgevoerd op 1 en 3 december 2014. Zie bijlage 8.B voor gebruikte zoektermen voor de doelgroep en voor de verschillende leefgebieden en subthema's.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies – werk en opleiding

Op basis van de inclusiecriteria werden 6 studies geïnccludeerd waarin het effect van arbeidsrehabilitatie werd geëvalueerd: 3 RCT's [KILLACKEY2012; KILLACKEY2008; NUECHTERLEIN2008] en 3 NON-RCT's met controlegroep [DUDLEY 2014; MAJOR 2010; FOWLER 2009A]. In bijlage 8.C is een overzicht opgenomen van de studies die op basis van full tekst zijn geëxcludeerd voor de domeinen "Werk" en "Opleiding". Veel voorkomende redenen voor exclusie waren: bredere doelgroep dan vroege psychose, vergelijk met en zonder motivational interviewing, design artikel, secundaire analyse van eerdere studie, geen controlegroep.

Resultaten werk en opleiding

Tabel 8.2 geeft een samenvatting van de studiekekenmerken en belangrijkste resultaten van de geïnccludeerde studies. In een meta-analyse met één vergelijking (vocational therapy vs. TAU) is onderzocht of vormen van supported employment effect hebben op het aantal deelnemers dat een baan vindt of een opleiding gaat volgen (forest plots, zie bijlage 8.E). Een overzicht van de Risk of Bias van de geïnccludeerde studies is opgenomen in bijlage 8.D.

Tabel 8.2 Studiekekenmerken. Werken en Leren

Studie	Type of study	Coun - try	Mean age	Ptnt sample	N (base-line)	Intervention	PT (wks)	FU (wks)	Main findings
KILLACKEY 2012	RCT	AU	20,2	FEP	126	IPS vs TAU (IPS with good fidelity)	26	-	PT:work:SE:72 % vs C:48%, p<0.05 educ: no sign diff



KILLAC KEY 2008	RCT	AU	21,4	FEP	41	IPS vs TAU (IPS with good fidelity)	26	-	PT: work: SE:65% C:10%, p<0.001 educ: no sign differences
NUEC HTERL EIN 2008	RCT	USA	25,2	FE Schiz	69	IPS + WFM vs trad. voc rehab (refer) + general social skills training (no focus on work skills)	26	78	work or educ: PT: SE: 83% vs C: 41%, p<0.001 FU: SE: 72% vs C:42%
DUDLE Y 2014	Cross - sectio nal serie s	UK	24,7	FEP EIS	155	SE (IPS) vs TAU (IPS: with good fidelity)	52	78	PT:work:SE:18 % C:13%, p<0.02 educ: SE:17% C:9%, p<0.02 FU: no sign differences
MAJO R 2010	Quasi - RCT	UK	24	FEP EIS	114	SE vs TAU (SE: modification of SE model: more emph on education, less on first- place-then- train)	52	-	PT:work:SE:36 % C: 20%,p<0,05 educ: no sign differences
FOWL ER 2009A	Histor ical contr	UK	22,5	FEP EIS	184	CEI vs PEI vs TAU CEI: compreh EI,including IPS and occ ther PEI: specialist EI care TAU: CMHT)	52	104	PT: work and educ: SE:40% C: 24%, p<0.05) FU: work and educ: SE:52% C: 15%, p<0.001)

IPS=Individual Placement and Support; WFM=Workplace Fundamentals Module

* Non-published data (was eerder 'submitted', auteur is gemaild)

Resultaten meta-analyse (RCT's geïncludeerd), forest plots zie bijlage 8.E:

De drie RCT's rapporteerden de uitkomsten direct na behandeling (26 weken). Eén RCT (Nuechterlein, 2008) rapporteerde ook resultaten op de lange termijn (78 weken).



Direct na behandeling had arbeidsrehabilitatie (IPS) vergeleken met TAU een significant effect op de volgende uitkomsten: het aantal deelnemers met een baan (N=167; RR=0,48 [0,33;0,69], p=0,0001), het aantal deelnemers met een baan of opleiding (N=110; RR=0,27 [0,15;0,50], p=0,0001) en het aantal uur gewerkt in een baan (N=34; SMD=-0,88 [-1,60;-0,15], p=0,02).

Op één uitkomst was direct na de behandeling de effectschatting in het voordeel van arbeidsrehabilitatie (IPS) maar statistisch niet significant. Het ging om de volgende uitkomst: aantal deelnemers dat een opleiding volgt (N=167; RR=0,81 [0,63;1,05], p=0,11).

Op langere termijn (78 weken) had arbeidsrehabilitatie (IPS) vergeleken met TAU een significant effect op de volgende uitkomst: het aantal deelnemers met een baan of opleiding (N=69; RR=0,50 [0,28;0,90], p=0,02).

8.3.3 Conclusies

⊕⊕⊕○	<i>Aantal deelnemers met een baan (post treatment)</i> Het is aannemelijk dat de inzet van gestandaardiseerde arbeidsrehabilitatie (IPS) na een vroege psychose, in vergelijking met TAU, een significant effect heeft op het aantal deelnemers dat een baan vindt. <i>KILLACKEY2012; KILLACKEY2008</i> Twee observationele studies zonder randomisatieprocedure bevestigen deze resultaten. <i>MAJOR2010; DUDLEY2014</i>
⊕⊕○○ ⊕○○○	<i>Aantal deelnemers dat een baan of opleiding vindt (post treatment en follow-up)</i> Er zijn aanwijzingen dat de inzet van gestandaardiseerde arbeidsrehabilitatie (IPS) na een vroege psychose, in vergelijking met TAU, een significant effect heeft op het aantal deelnemers dat ofwel een baan ofwel een opleiding vindt. <i>KILLACKEY 2008; NUECHTERLEIN 2008</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat dit significante effect op de lange termijn (78 weken) behouden blijft. <i>NUECHTERLEIN2008</i> Een observationele studie zonder randomisatieprocedure bevestigt deze resultaten. <i>FOWLER 2009A</i>
⊕⊕○○	<i>Aantal uur per week gewerkt of opleiding gevolgd (post treatment)</i> Er zijn aanwijzingen dat de inzet van gestandaardiseerde arbeidsrehabilitatie (IPS) na een vroege psychose, in vergelijking met TAU, een significant effect heeft op het gemiddeld aantal uur per week dat deelnemers hebben gewerkt of een opleiding gevolgd. <i>KILLACKEY2008</i>
⊕⊕⊕○	<i>Aantal deelnemers dat een opleiding volgt (post treatment)</i>



	Het is aannemelijk dat de inzet van gestandaardiseerde arbeidsrehabilitatie (IPS) na een vroege psychose, in vergelijking met TAU, <i>geen</i> significant effect heeft op het aantal deelnemers dat een opleiding volgt. <i>KILLACKEY2012; KILLACKEY2008</i> Een observationele studie zonder randomisatieprocedure bevestigt deze resultaten. <i>MAJOR2010</i>
--	--

8.3.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van interventies voor het bevorderen van werk en leren. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

8.3.5 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

- IPS is een effectieve methode bij deze doelgroep. De geselecteerde studies naar het effect van IPS bij de groep jonge mensen met een vroege psychose vonden niet in Nederland plaats. Gezien de grote verschillen in arbeidspraktijk en wetgeving tussen landen is de vraag gerechtvaardigd of deze methode ook in ons land effectief is. Het kernprincipe van deze methode - “niet oefenen maar doen” – lijkt universeel toepasbaar. Verder zijn ook de uitkomsten van een recente RCT naar het effect van IPS bij mensen met een ernstige psychische aandoening in Nederland positief (Michon et al, 2014). Om deze redenen gaat de werkgroep ervan uit dat bovenstaande bevindingen rond jongeren met een vroege psychose ook voor de Nederlandse context gelden.
- Het feit dat minder grote effecten zijn gevonden op IPS voor opleiding kan samenhangen met het feit dat hiervoor nog geen gerichte methodiek ontwikkeld was. Als gevolg daarvan bestond een grotere variatie in activiteiten en methoden op dit vlak. Inmiddels wordt op internationale schaal gewerkt aan een uitbreiding van de IPS modelgetrouwheidsschaal op dit onderdeel.
- In de praktijk blijkt de kans van slagen bij een poging om een opleiding te hervatten sterk samen te hangen met het niveau van cognitief functioneren (Hendriksen-Favier, 2012). Omdat plannen en organiseren vaak een probleem is bij deze groep kan cognitieve remediatie in veel gevallen een meerwaarde hebben, wanneer dit wordt aangeboden in combinatie met rehabilitatiebenaderingen als IPS, zoals aangetoond bij schizofrenie (Wykes et al, 2011; Bell et al, 2008; McGurk et al, 2007; Vauth et al, 2005). Indien de koppeling van de cognitieve vaardigheidstraining met het dagelijks functioneren goed wordt ondersteund door de therapeut, kunnen toegenomen vaardigheden in planning en organisatie, geheugen en aandacht direct worden benut op de werkvloer. CRT geeft bij vroege psychose een grotere vooruitgang in cognitief functioneren dan bij schizofrenie (Bowie et al 2014). Neurocognitieve vaardigheden lijken een voorspeller voor deelname aan opleiding en duur van deelname aan werk na 6 maanden, bij mensen met een vroege psychose (Allot et al 2013).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- De aanpassing aan een nieuwe opleiding of baan is zeker niet altijd makkelijk, en het risico op falen is niet gering. De kracht van IPS zit er in dat samen met de patiënt deze uitdagingen worden aangegaan, en dat er in overleg kan worden bijgestuurd. Als een betaalde baan toch niet gewenst is, of nog niet lukt, zijn er



tijdelijke alternatieven zoals een werkervaringsplaats, groepsdetachering, een sociale firma, en vrijwilligerswerk.

Patiëntenperspectief

- Jongvolwassenen zien zichzelf over het algemeen, meer nog dan ouderen, eerder als gezond in plaats van als iemand met beperkingen. Ze voelen zich dan ook meer thuis bij diensten die zich richten op krachten en mogelijkheden, dan bij diensten gericht op diagnoses en beperkingen. Zij overzien de gevolgen nog niet altijd die de psychose gevoeligheid/kwetsbaarheid met zich mee kan brengen in de loop der jaren.
- Jongvolwassenen zijn over het algemeen in een fase waarin zij een eigen identiteit ontwikkelen en waarin hun behoefte een opleiding te volgen of een baan te hebben kan fluctueren. Deze fase kan makkelijk verward worden met een gebrek aan motivatie.
- Begeleiding bij (terugkeer naar) opleidingen is van groot belang voor deze doelgroep, niet in het minst bij jongeren met vroege psychosen. Velen beschikken vanwege afgebroken opleidingen niet over de vereiste startkwalificaties op de arbeidsmarkt.
- In de praktijk blijkt dat jongeren met een 1e psychose over het algemeen bij aanvang van zorg en behandeling soms wars kunnen zijn van indicaties, uitkeringen, labels en zij door willen gaan met hun leven zoals zij dat deden voor de psychose. Daarnaast is de impact van de aandoening vaak nog niet zo groot, in de loop van de jaren zal nog moeten blijken hoe groot deze impact is.

Professioneel perspectief

- De implementatie van IPS in een behandelteam vraagt vaak een cultuuromslag binnen het team. Ook hulpverleners moeten wennen aan het idee dat hun patiënten gaan deelnemen aan een reguliere baan of opleiding en vrezende vaak een terugval. Motivational interviewing gericht op de hulpverleners is effectief om hun ambivalentie hierover te verminderen en de uitkomsten van IPS te verbeteren (Craig et al 2014).

Middelenbeslag

- Teneinde IPS in Nederland met succes te kunnen implementeren, is het noodzakelijk dat er een passende financiering komt. Zowel van de zorgverzekeraars als van de lokale overheid kan verwacht worden dat ze bijdragen aan een gemeenschappelijk gedragen regeling.

Organisatie van zorg

- Om modelgetrouw te werken dient de IPS trajectbegeleider deel uit te maken van een multidisciplinair behandelteam. Alleen in die situatie kan optimale afstemming kan zijn tussen de trajectbegeleiding en alle andere aspecten van de behandeling.
- Om IPS door het UWV gefinancierd te krijgen is het een voorwaarde dat patiënten in een multidisciplinair GGZ team behandeld worden, de IPS traject begeleiders gecertificeerd zijn en er sprake is van voldoende modeltrouw. Sommige gemeenten hebben deze criteria overgenomen.

Maatschappelijk perspectief

- Het geringe financiële voordeel van het arbeidsloon ten opzichte van de uitkering kan voor patiënten reden zijn om niet deel te nemen. Daarnaast bepalen lokale werkloosheidscijfers mede het succes van IPS. Patiënten met een goed arbeidsverleden komen vaak makkelijker aan de slag.
- Veel jongeren worden door de gemeente volgens de participatieladder ingedeeld in trede 1 of 2, en dat kan het zoeken naar een betaalde baan juist belemmeren. Trede 1 is zorg en behandeling en trede 2 is gericht op activering. Trede 3 is maatschappelijke participatie. Trede 4 is met enige hulp een baan zoeken. Trede 5 is met minimale begeleiding aan werk en trede 6 is zelfstandig zoeken naar baan en aan het werk zonder



begeleiding. Voor trede 1 en 2 zijn de financiën afkomstig vanuit het zorgdomein. Trede 3 tot en met 6 vallen onder het werk en inkomen terrein.

- Met de introductie van de participatiewet zijn er nieuwe kansen en bedreigingen. Een belangrijke bedreiging is dat patiënten met een vroege psychose onderschat worden en daardoor ten onrechte dezelfde benadering krijgen als patiënten met een chronische invaliderende aandoening. Om dit te voorkomen is het extra belangrijk om in nauw overleg te zijn met gemeente, zorgverzekeraars, en andere partijen om te zorgen dat er voor onze doelgroep voldoende uitdagende mogelijkheden zijn.
- Werkgevers kunnen belangrijke partners zijn omdat ze gaan voor ambitie, dromen, zaken doen. Ze willen werknemers met een intrinsieke motivatie vaak een kans geven, omdat zij de motivatie als belangrijke waarde zien voor het bedrijf. Werkgevers willen als er problemen zijn vaak direct een oplossing voor op de werkvloer. Door middel van training on the job kan een IPS trajectbegeleider hier zorg voor dragen. Een van de reguliere voorzieningen is het inzetten van jobcoaching. Momenteel wordt er door het UWV gewerkt aan een IPS traject prijs waar ook jobcoaching in zit.

Familieperspectief

- IPS bij jongeren vraagt een veel grotere betrokkenheid van de familie dan bij IPS voor volwassenen (Nuechterlein 2008). Familieleden ervaren nu nog vaak problemen rondom de bejegening door professionals en zijn van mening dat er te weinig aandacht is voor hun rol in het re-integratieproces. Ook vinden zij dat er binnen de behandeling te weinig aandacht is voor werk gerelateerde aspecten (ref multidisciplinaire richtlijn Werk en ernstige psychische aandoeningen). Door goede samenwerking kan worden voorkomen dat de familie te beschermend is uit angst voor een terugval. In dat geval is het van belang de familie voldoende uitleg te geven over de voor- en nadelen, en hen te betrekken bij het geven van steun. Zie voor aanbevelingen omtrent dit thema ook de generieke module Samenwerking en ondersteuning naasten [LINK].

8.3.6 Aanbevelingen

Bij patiënten die bij aanvang van de behandeling een baan hebben of een opleiding volgen, dient alles in het werk gesteld te worden om hen te helpen deze te behouden. (1B)

Patiënten die een betaalde baan willen verkrijgen of een opleiding willen gaan volgen dienen zoveel mogelijk geholpen te worden om dit doel te bereiken, onafhankelijk van diagnose, ernst van de symptomen, ernst van de handicap, of sociale vaardigheden. (1C)

IPS is de methode van voorkeur voor patiënten die een betaalde baan willen. IPS dient modelgetrouw te worden aangeboden door een daartoe opgeleide trajectbegeleider binnen een multidisciplinair behandelteam. (1A)

Om de effectiviteit van IPS te vergroten bij mensen die in het dagelijks leven last hebben van verminderde aandacht, planning en geheugen kan worden overwogen hiervoor specifieke interventies, zoals CRT, in te zetten in combinatie met IPS. Het is vereist dat CRT zich richt op zowel het aanleren en toepassen van strategieën, als op het oefenen van specifieke vaardigheden. Dit om transfer naar het dagelijks leven te bevorderen. (2B)

Het is noodzakelijk samen te werken met scholen, UWV, gemeentes, en zorgverzekeraars om de re-integratie op het gebied van school en werk van jongeren met een vroege psychose vorm te geven en te financieren. (2C)



In Nederland is nog geen evidentie op grond waarvan bepaalde begeleid lerenprogramma's kunnen worden aanbevolen of afgeraden. (2C)

Er is nader onderzoek nodig naar de effecten van goed ontwikkelde begeleid-lerenprogramma's. Daarvoor komen programma's die op de IRB zijn gebaseerd en programma's volgens de IPS-benadering in aanmerking. (1C)

8.4 Sociale relaties

8.4.1 Inleiding

Veel jongeren die een eerste psychose doormaken hebben nog een gedeeltelijk bestaand sociaal netwerk (Hendriksen-Favier, 2012). Door aan te sluiten bij de doelen die zij op het gebied van maatschappelijke participatie hebben kan voorkomen worden dat dit netwerk verschaalt. Ook een betaalde baan en deelname aan school bevorderen sociale contacten. Interventies om hen vanuit de hulpverlening te ondersteunen op het gebied van sociale contacten spreken hen bij aanvang van de behandeling vaak minder aan. Zij zijn over het algemeen meer gericht op ontwikkelingen op het gebied van scholing en werk. De meesten hebben echter in mindere of meerdere mate wel problemen met het aangaan en onderhouden van sociale contacten. Zij kunnen de neiging hebben sociale contacten te vermijden uit angst voor negatieve reacties op basis van stigma. Ook kunnen positieve of negatieve symptomen problemen in de omgang met anderen beïnvloeden/belemmeren.

Uitgangsvraag in deze paragraaf is:

- Welke interventies zijn effectief in het verhogen van de participatie in de maatschappij op verschillende levensgebieden: sociale contacten?

8.4.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Het review protocol voor Maatschappelijke participatie is opgenomen in bijlage 8.A.

Zoekstrategie

Voor de maatschappelijke participatie van vroege psychose is gezocht in drie databases: PsycInfo, PubMed en CINAHL. Er is niet gelimiteerd op taal of jaar. Er is specifiek naar systematic reviews, meta-analyses, rct's en non-rct's met controle groep gezocht.

De searches zijn uitgevoerd op 1 en 3 december 2014. Zie bijlage 8.B voor gebruikte zoektermen voor de doelgroep en voor de verschillende leefgebieden en subthema's.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

Er zijn geen studies (RCT's of non-RCT's met een controlegroep) gevonden die het effect van interventies specifiek gericht op het bevorderen van sociale contacten onderzochten bij mensen met een vroege psychose. In de MDRS worden onderzoeken naar interventies gericht op het bevorderen van sociale contacten en/of vrije tijd bij schizofrenie beschreven. Er zijn twee studies gevonden, waaronder een goed uitgevoerde RCT uit Nederland (Castelein et al., 2008). Deze laatste studie (n = 106) onderzocht de effecten van een minimaal begeleidde lotgenotengroep bij patiënten met een diagnose schizofrenie of vergelijkbare psychotische stoornis. De werkgroep acht het niet aannemelijk dat de resultaten van onderzoeken naar interventies gericht op sociale contacten zoals beschreven in de MDR Schizofrenie, van toepassing zijn bij jongeren met een vroege psychose. Een andere studie (n = 547) betrof het OPUS onderzoek in Denemarken (Thorup et al., 2006). Hierin werd het effect van Integrated Treatment (Assertive Community Treatment (act) met sociale vaardigheidstraining en familie-interventies) op omvang van het sociale netwerk vergeleken met een standaardbehandeling, waarin



psychosociale elementen niet intensief en systematisch werden aangeboden. Omdat deze studie zich richt op de effecten van een volledig geïntegreerd zorgprogramma op diverse uitkomsten worden de bevindingen in hoofdstuk organisatie besproken.

Resultaten

Er zijn geen studies (RCT's of non-RCT's met een controlegroep) gevonden die het effect van interventies specifiek gericht op het bevorderen van sociale contacten onderzochten bij mensen met een vroege psychose. De werkgroep acht het niet aannemelijk dat de resultaten van onderzoeken naar interventies gericht op sociale contacten zoals beschreven in de MDR Schizofrenie, van toepassing zijn bij jongeren met een vroege psychose. Voornamelijk omdat dit onderzoek naar lotgenotengroepen betreft. Jongeren met vroege psychose zijn in deze fase waarschijnlijk minder gericht op lotgenoten en meer op normalisering, herstel van sociale contacten buiten een psychiatrisch kader.

8.4.3 Conclusies

Wetenschappelijk onderzoek naar interventies ter bevordering van sociale relaties bij jongeren met een psychotische kwetsbaarheid is zeer beperkt.

8.4.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van interventies voor het bevorderen van sociale contacten. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

8.4.5 Van bewijs naar aanbevelingen

Kwaliteit van het bewijs

- Op het gebied van sociale contacten blijven jonge mensen die een psychose hebben doorgemaakt achter op hun leeftijdgenoten. Zij hebben kleinere netwerken en minder vrienden, terwijl zij wel behoefte hebben aan sociale contacten. (Hendriksen-Favier, 2012). Het bevorderen van sociale contacten vormt een belangrijk rehabilitatie onderwerp waar echter nog weinig onderzoek naar is gedaan, zeker op het domein van vroege psychose.
- Conclusies en aanbevelingen uit de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Van Alphen, 2012) gebaseerd op studies naar lotgenotengroepen en integrated treatment met sociale vaardigheidstraining kunnen volgens de werkgroep niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de module vroege psychose. Dit omdat jongeren meer gericht zijn op sociale contacten buiten de GGZ. Bovendien beschikken jongeren vaak nog over een sociaal netwerk, hoewel het contact met dit sociaal netwerk vaak enigszins beschadigd is. Herstel van het contact met dit sociale netwerk is belangrijker dan het vinden van nieuwe sociale contacten via lotgenotengroepen. Mocht dit niet lukken dan kan lotgenotencontact in een later stadium worden overwogen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- Jongeren die een psychose doormaken zijn bij aanvang van de behandeling nog niet zozeer gericht op hulp bij het behouden van hun sociale contacten. Er doen zich door de symptomen, door stigma en zelfstigma wel problemen voor in de omgang met anderen. Jongeren kunnen in werksituaties of door het zoeken naar werk of opleiding hierin vastlopen of problemen ondervinden.
- Een groot aantal jongeren verzwijgt aanvankelijk hun diagnose, waardoor de interne druk toe kan nemen en sociale contacten nog ingewikkelder kunnen worden.



Perspectief patiënten en naasten

- Veel jongeren met psychose gevoeligheid verzwijgen bij aanvang van behandeling hun psychiatrische problemen voor hun omgeving, omdat zij zich er voor schamen, de gevolgen hiervan niet als een probleem ervaren of omdat zij er vanuit gaan dat de problemen tijdelijk zijn.
- Jongeren zijn bang het “normale” leven kwijt te raken door hun psychose gevoeligheid. Anti stigma programma's, het toepassen van interventies die participatie bevorderen en het behandelen van symptomen die zich in sociale situaties voordoen is zeer wenselijk.
- Zowel losstaande interventies gericht op het bevorderen van sociale contacten en vrije tijd, als hierop gerichte onderdelen van IPS, CBT of CGT en algemene rehabilitatie methodieken (zoals IRB en SRH) kunnen sociale contacten wellicht bevorderen. Het is waarschijnlijk dat jongeren pas in later stadium van de behandeling meer gemotiveerd zijn voor deze interventies, vooral de groep die niet zelf in staat blijkt sociale contacten te behouden of te herstellen.

Professioneel perspectief

- Professionals in de GGZ zullen meer dan ooit moeten samenwerken met partners in het sociale domein. Het is niet vanzelfsprekend dat interventies gericht op herstel van sociale contacten tot het domein van de GGZ behoort. Ook vanuit het streven naar normaliseren is de voorkeur om samen te werken met partijen. Voor GGZ professionals ligt dan wel een taak om de andere partijen te voorzien van relevante en juiste kennis over psychiatrische aandoeningen en te ondersteunen waar dat nodig is. Gecombineerde interventies verdienen daarom de voorkeur.

Middelenbeslag

- Sociale contacten dienen vooral gezocht te worden bij de ‘peer’ groep. De benodigde financiële middelen voor activiteiten ter bevordering van sociale contacten zijn afhankelijk van de plek waar die ‘peer’ groep zich bevindt. Zo is voor te stellen dat sociale activiteiten op een school uit de budgetten van de school gefinancierd worden. Ook zullen middelen in het sociale domein benut kunnen worden. Hiervoor zullen gemeenten middelen vrij moeten maken, bijvoorbeeld om aansluiting bij jeugdactiviteiten of verenigingen te bevorderen. Echter, wanneer er specifieke interventies gericht op sociale relaties (als onderdeel van de behandeling) worden ingezet, dan zal hiervoor de ZVW aangesproken worden. Hierbij valt te denken aan gerichte rehabilitatiemethodieken.
- Omdat er nog weinig studies zijn op het gebied van interventies zullen ook middelen voor wetenschappelijk onderzoek nodig zijn.

Organisatie van zorg

- De inzet van integrale interventies dienen beschikbaar te zijn vanuit de multidisciplinaire teams (poliklinisch, FACT of ACT) waar jongeren in zorg zijn.

Maatschappelijk perspectief

- Jongeren ondervinden door hun symptomen, door stigmatisering en door zelf-stigma problemen in sociale contacten. Door de huidige wet en regelgeving en het ontbreken van relevante kennis over psychiatrische aandoeningen bij het brede publiek blijft dit stigma en daarmee de drempel voor herstel van sociale contacten in stand. De financiële middelen gaan in de huidige situatie naar derde partijen en worden vaak ingezet voor dagbesteding en beschermde (werk) trajecten. Dit zorgaanbod spreekt jongeren vaak niet aan, omdat zij zich willen ontwikkelen in een gewone sociale omgeving, niet binnen de hulpverlening.



8.4.6 Aanbevelingen

Er is onvoldoende evidentie op grond waarvan rehabilitatieprogramma's en andere interventies gericht op het bevorderen van sociale contacten van jongeren met psychotische kwetsbaarheid, aan te bevelen zijn, hetzij af te raden. (2C)

Om tegemoet te komen aan de behoefte op gebied van gezelschap en sociale contacten verdient het de voorkeur aansluiting te zoeken bij de eigen 'peer' groep, waaronder zowel leeftijdsgenoten als lotgenoten verstaan kunnen worden. Bevorderen van sociale contacten met 'peers' in een informele setting heeft de voorkeur boven georganiseerde lotgenotengroepen. (1C)

Gezien het belang van sociale contacten voor jongeren met vroege psychose en de problemen die vaak optreden met het aangaan en onderhouden van sociale contacten, in combinatie met de geringe belangstelling van jongeren voor bestaande interventies op dit vlak bij aanvang van de behandeling, is gedegen onderzoek nodig naar de effecten van rehabilitatieprogramma's en andere interventies gericht op sociale contacten. Hierbij dient aandacht te zijn voor de vraag hoe interventies toepasbaar gemaakt kunnen worden voor jongeren met een vroege psychose. (1C)

8.5 Zelfstigma

8.5.1 Inleiding

Er heerst in onze maatschappij nog steeds een taboe op psychisch ziek zijn. Het publieke stigma rond psychische aandoeningen leidt bij veel mensen die een psychose hebben doorgemaakt tot gevoelens van sociale uitsluiting en afwijzing. Ook bij professionals in de GGZ komt, ondanks het feit dat zij bekend zijn met psychische aandoeningen en contact hebben met patiënten, regelmatig publiek stigma voor.

Wanneer iemand zelf gaat geloven in de heersende negatieve vooroordelen spreken we van zelfstigma. Zelfstigma kan leiden tot een negatief zelfbeeld en kan een grote barrière vormen voor maatschappelijke participatie. Zelfstigma dient niet verward te worden met geanticipeerd stigma, waarbij iemand zichzelf niet als minder waard ziet maar vooruit loopt op het publieke stigma dat hij verwacht en daardoor zijn gedrag aanpast. In het verklaren en beïnvloeden van het gedrag van cliënten kan het soms lastig zijn om deze begrippen volledig van elkaar te scheiden.

Deze paragraaf behandelt het begrip zelfstigma, en welke interventies eraan kunnen bijdragen dit te verminderen. De werkgroep heeft voor deze focus gekozen met als streven om tot handelingsgerichte aanbevelingen te komen, direct van toepassing op de doelgroep van deze module; mensen met een vroege psychose en professionals die betrokken zijn bij de zorg voor mensen met een vroege psychose. Hierbij is het nadrukkelijk niet de bedoeling om de verantwoordelijkheid voor het bestaan van stigma bij patiënten te leggen ("blaming the victim"), maar om het erkennen van het probleem en nagaan patiënten vanuit de ggz concrete ondersteuning kunnen krijgen in het omgaan hiermee. Interventies om publiek stigma te verminderen vallen dus buiten het bestek van deze paragraaf. Uitgangsvraag in deze paragraaf:

- Welke interventies gericht op de patiënt zijn effectief in het verminderen van zelfstigma?

8.5.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Het review protocol voor Maatschappelijke participatie is opgenomen in bijlage 8.A.



Zoekstrategie / klinisch review protocol

Voor de maatschappelijke participatie van vroege psychose is gezocht in drie databases: PsycInfo, PubMed en CINAHL. Er is niet gelimiteerd op taal of jaar. Er is specifiek naar systematic reviews, meta-analyses, rct's en non-rct's met controle groep gezocht.

De searches zijn uitgevoerd op 1 en 3 december 2014. Zie bijlage 8.B voor gebruikte zoektermen voor de doelgroep en voor de verschillende leefgebieden en subthema's.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

Op basis van de inclusiecriteria werd 1 RCT geïnccludeerd waarin het effect van een interventie op zelf-stigma bij mensen met een vroege psychose werd geëvalueerd [MCCAY2007]. In bijlage 8.C is een overzicht opgenomen van de studies die op basis van full tekst zijn geëxcludeerd voor het domein "Zelf-stigma". Redenen voor exclusie waren: het betrof een andere doelgroep dan mensen met een vroege psychose; er werd geen effect van interventies onderzocht.

Resultaten

In de studie van McCay en collega's (2007) werden 41 deelnemers met een vroege psychose gerandomiseerd ingedeeld in een gestructureerde groepsmodule gericht op het verminderen van zelfstigma, en 26 deelnemers in de controlegroep. De module bestaat uit 12 wekelijkse groepsessies van anderhalf uur, waarin vijf doelen worden nagestreefd: 1) het ontwikkelen van een voor de persoon acceptabele interpretatie van de aandoening; 2) het verminderen van zelfstigmatiserende attitudes; 3) het minder 'overspoeld' raken door ervaren stigma en (idee van) ziek zijn; 4) het ontwikkelen van een toekomstbeeld, hoop en dromen; en 5) het ontwikkelen en nastreven van persoonlijke doelen. Hoewel er geen significant effect werd gevonden op zelfstigma, zelfbeeld of geloof in eigen kunnen, vonden de onderzoekers wel een positief effect op gevoelens van hoop ($F=6.2$, $p<0.017$), kwaliteit van leven ($F=11.7$, $p<0.001$) en gevoelens van 'overspoeld' zijn ($F=6.5$, $p<0.014$).

Tabel 8.3 geeft een samenvatting van de studiekekenmerken en belangrijkste resultaten van de geïnccludeerde studie. Een overzicht van de Risk of Bias is opgenomen in bijlage 8.D.

Tabel 8.3 Studiekekenmerken Zelf-stigma

Studie	Type of study	Country	Mean age	Patient sample	N	Intervention	PT (wk)	FU (wk)	Main findings
MCCAY 2007	RCT	CA	25,4	FE Schiz	67	Anti-stigma group + TAU vs TAU (Group: developed by authors to promote healthy self-concepts by reducing self-stigmatisation and engulfment)	12	-	No sign diff: self-stigma; -esteem; -efficacy; -concept PT: engulf (MES): $F=6.5$, $p<0.014$; QLS: $F=11.7$, $p<0.001$; Hope (MHS): $F=6.2$, $p<0.017$



8.5.3 Conclusie

$\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc^{10}$	<i>Kwaliteit van leven, positief zelfconcept, hoop</i> Er zijn aanwijzingen dat de inzet van een anti-stigma groep bij mensen met een vroege psychose (in vergelijking met TAU) geen significant effect heeft op zelfstigma. Er werd wel significant effect van de interventie gerapporteerd op de kwaliteit van leven ($F=11,67$; $p=0,001$), een positief zelfconcept ($F=6,5$; $p=0,014$) en hoop ($F=6,15$; $p=0,017$). <i>MCCAY2007</i>
-------------------------------------	---

8.5.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur rond screening, diagnostiek en behandeling van vroege psychose zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van interventies voor het verminderen van zelfstigma. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 2.

8.5.5 Van bewijs naar aanbeveling

Kwaliteit van bewijs

- Hoewel er enkele positieve effecten van interventies voor het verminderen van zelfstigma bij mensen met psychische aandoeningen worden gerapporteerd, is de evidentie voor de groep mensen met een vroege psychose nog beperkt.

Professioneel perspectief

- In het Handboek Stigma (2015) wordt een recente review beschreven van Mittal en collega's (2012), waarin het effect van interventies voor het verminderen van zelfstigma bij mensen met psychische aandoeningen wordt gerapporteerd. Acht van deze interventies gericht op een brede groep mensen met verschillende aandoeningen bereikten een vermindering van zelfstigma, de overige zes niet. Inhoudelijk betroffen de interventies meestal (groeps) psycho-educatie, waaraan soms een vorm van cognitieve gedragstherapie werd toegevoegd, voor het veranderen van negatieve gedachten. De onderzoekers troffen in de geselecteerde studies globaal twee strategieën aan. Zij zien de laatste jaren een lichte voorkeur voor de tweede strategie:
 1. Veranderen van zelfstigmatiserende opvattingen en attitudes bij patiënten als hoofddoel;
 2. Vergroten van coping vaardigheden ten aanzien van (zelf)stigma als primair doel, door middel van verbetering van het zelfbeeld, empowerment, eerder hulp zoeken en het versterken van weerstandstechnieken (compensatie, strategische interpretatie van de sociale omgeving, focus op andere aspecten van de persoonlijke identiteit).
- Enkele voorbeelden van dergelijke interventies gericht op het verminderen van zelf-stigma en de effecten ervan, zijn beschreven in de studies van Fung et al (2011) en Lucksted et al (2011). Fung en collega's onderzochten een combinatie van 12 groepsessies en 4 individuele sessies gericht op het verminderen van zelfstigma bij mensen met schizofrenie. Elementen in deze sessies waren; psycho-educatie, cognitieve gedragstherapie, training sociale vaardigheden en het nastreven van doelen. De interventie resulteerde in een toename van zelfwaardering en van motivatie voor behandeling. De effecten bleken na zes maanden niet behouden. Lucksted en collega's onderzochten de door henzelf opgezette groepsinterventie *Ending*

¹⁰ Vanwege ontbreken ruwe data, heeft kwalitatieve GRADING plaatsgevonden. Downgrading vond plaats voor: mogelijke risk of bias (unclear), imprecision (optimal informations size for continuous measure was not met).



self-stigma bij veteranen met een ernstige psychische aandoening. In 9 wekelijkse sessies van 90 minuten werden verschillende strategieën toegepast, sommige gebaseerd op stigmaonderzoek, anderen op cognitieve gedragstherapie om zelfstigmatiserende opvattingen te onderzoeken en te weerleggen. De onderzoekers rapporteerden een daling van zelfstigma en toename van ervaren sociale steun en herstel oriëntatie.

- Het bevorderen van empowerment en herstel van patiënten met psychische aandoeningen kan ondersteuning bieden in het omgaan met stigma en het verminderen van zelf-stigma. De inzet van herstelgroepen, het zelfhulp-instrument WRAP (Wellness Recovery Action Plan) en andere initiatieven van patiënten- en familieorganisaties gericht op het bevorderen van empowerment, kunnen daarbij behulpzaam zijn.
- Voor het dagelijks leven lijkt het vooral belangrijk dat mensen de aan het zelfstigma gerelateerde vermijding doorbreken en ervan overtuigd raken dat zij *voorbij* de aandoening kunnen herstellen, erbij horen, meedoen in sociale verbanden en hun eigen doel nastreven. Het kunnen meedraaien in de maatschappij op het gebied van wonen, regulier werk en sociale relaties is daarbij van groot belang (Handboek Destigmatisering, 2015). Een bijkomend voordeel van het bevorderen van deze deelname in de maatschappij, is dat het gezien kan worden als een 'contact-strategie', welke uitgaat van de positieve effecten op attitude en stigma als gevolg van directe interactie onder gunstige condities (geen statusverschil, context van samenwerking) tussen burgers en mensen met psychische problemen (Gezondheidsraad, 2014).
- Voor het bevorderen van deelname in de maatschappij kunnen interventies gebruikt worden zoals beschreven in de overige paragrafen van dit hoofdstuk. Daarnaast blijkt in de praktijk dat het goed werkt wanneer trajectbegeleiders en IPS-coaches deel uitmaken van regionale netwerken. Via deze netwerken blijken stigmatiserende attitudes in de maatschappij overkomen te kunnen worden en kunnen vaak contacten gelegd worden tussen mensen met een psychose en bijvoorbeeld werkgevers.

Patientenperspectief

- Een belangrijk punt in het omgaan met stigma is hoe open iemand wil zijn over zijn of haar aandoening, ook wel *disclosure* genoemd. Een actieve coping strategie begint met het bepalen van de mate waarin je 'uit de kast' wilt komen. Daarbij gaat het er niet om dat openheid in alle gevallen gestimuleerd moet worden, openheid geven of niet kan beide goed werken. Het gaat om de bewuste keuze die hierin gemaakt wordt, die passend is bij de persoon en de situatie. Het Handboek Stigma (2015) geeft twee voorbeelden van interventies die zich op dit aspect richten: het *Coming out proud*-programma van Corrigan en collega's (Corrigan et al, 2013) en een keuzehulp CORAL (conceal or reveal) voor ondersteuning bij beslissingen rond openheid (Henderson et al, 2013).

Maatschappelijk perspectief

- Zelfstigma is één aspect van de problematiek rond stigma. Het is goed mogelijk dat als gevolg van interventies, nationale campagnes (zoals *Collega's met karakter*) en nationale programma's (zoals *Samen sterk tegen stigma*), die als doel hebben publiek stigma te verminderen, indirect ook zelfstigma verandert.
- Een belangrijke anti-stigma ontwikkeling is het tot stand komen van wet- en regelgeving ter bestrijding van discriminatie van mensen met een handicap of chronische ziekte. Dit is in Nederland relatief laat gebeurd. De wet 'Gelijke behandeling op basis van een chronische ziekte of handicap' is pas op 1 december 2003 in werking getreden. In deze wet staat dat gehandicapten en chronisch zieken recht hebben op doeltreffende aanpassingen, die nodig zijn om volwaardig in de maatschappij te functioneren. Voorlopig is de wet van de toepassing op de terreinen arbeid, beroepsopleiding (mbo, hbo en wo) en openbaar vervoer en geldend voor alle vormen van lichamelijke, verstandelijke of psychische beperkingen (Handboek Begeleid leren, Korevaar, 2015).



8.5.6 Aanbevelingen

Hulpverleners moeten zich realiseren dat de aard en inhoud van de informatie aan patiënten van invloed is op hoe de patiënt en zijn familie zal omgaan met de aandoening. Zij dienen het thema '(zelf)stigma' tot onderwerp in de behandeling en begeleiding te maken en daarbij aandacht te besteden aan zelfstigmatiserende opvattingen en attitudes van patiënten en coping vaardigheden voor het omgaan met ervaren stigma. (1C)

* Deze aanbeveling is een adaptatie van de aanbeveling in de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Van Alphen, 2012).

De werkgroep adviseert om toepassing van interventies gericht op het verminderen van zelfstigma gepaard te laten gaan met wetenschappelijk onderzoek. Daarbij dient aandacht te zijn voor de vraag wat het effect is van interventies gericht op het vergroten van coping vaardigheden voor het omgaan met ervaren stigma en interventies gericht op het verminderen van zelfstigmatiserende opvattingen. (1B)

De werkgroep adviseert hulpverleners om deelname te stimuleren van de patiënt en diens familie aan herstelgroepen en andere initiatieven van patiënten- en familieorganisaties gericht op het bevorderen van empowerment, waardoor zij processen van stigmatisering en zelfstigmatisering kunnen keren of indammen. Ook is het aanbevolen om gebruik van het zelfhulp-instrument WRAP (Wellness Recovery Action Plan) in dit kader te stimuleren. (2B)

* Deze aanbeveling is een adaptatie van de aanbeveling in de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (Van Alphen, 2012).



Referenties – Hoofdstuk 8

- Anthony, W. A., Cohen, M.B., & Farkas, M.D. (1999). The future of psychiatric rehabilitation. *International Journal of Mental Health*, 28(1), 46-68.
- Castelein, S., Bruggeman, R., Busschbach, J.T. van, Gaag, M. van der, Stant, A.D., Knegtering, H., et al. (2008). The effectiveness of peer support groups in psychosis: A randomized controlled trial. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 118(1), 64-72.
- Castelein, S., Mulder, P.J., & Bruggeman, R. (2008). Peer support groups with minimal guidance for schizophrenia: A nursing intervention. *Psychiatric services*, 59(3), 326.
- Corrigan, P.W., Kosyluk, K.A. & Rüsch, N. (2013). Reducing self-stigma by Coming Out Proud. *American Journal of Public Health*, 103, 794-800.
- Craig T, Shepherd G, Rinaldi M, Smith J, Carr S, Preston F, Singh S. Vocational rehabilitation in early psychosis: cluster randomized trial. *Br J Psych* 2014;205:145-150.
- Dudley R, Nicholson M, Stott P, Spoors G (2014). Improving vocational outcomes of service users in an early intervention in psychosis service. *Early Intervention in Psychiatry* 8, 98–102.
- Fowler D, Hodgekins J, Howells L, Millward M, Ivins A, Taylor G, Hackmann C, Hill K, Bishop N, MacMillan I (2009a). Can targeted early intervention improve functional recovery in psychosis? A historical control evaluation of the effectiveness of different models of early intervention service provision in Norfolk 1998–2007. *Early Intervention in Psychiatry* 3, 282–288.
- Fowler D, Hodgekins J, Painter M, Reilly T, Crane C, Macmillan I et al. Cognitive behaviour therapy for improving social recovery in psychosis: A report from the ISREP MRC trial platform study (Improving Social Recovery in Early Psychosis). *Psychological Medicine* 2009(b); 39(10):1627-1636.
- Fung, K.M., Tsang, H.W. & Cheung, W.M. (2011). Randomized controlled trial of the self-stigma reduction program among individuals with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 189, 208-14.
- Gigantesco, A., Vittorielli, M., Pioli, R., Falloon, I.R., Rossi, G., & Morosini, P. (2006). The VADO approach in psychiatric rehabilitation: A randomized controlled trial. *Psychiatric services*, 57(12), 1778-1783.
- Glynn, S.M., Marder, S.R., Liberman, R.P., Blair, K., Wirshing, W.C., Wirshing, D.A., et al. (2002). Supplementing clinic-based skills training with manual- based community support sessions: Effects on social adjustment of patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 159(5), 829-837.
- Henderson, C., Brohan, E., Clement, S., Williams, P., Lassman, F., Schauman, O., Dockery, L., Farrelly, S., Murray, J., Murphy, C., Slade, M. & Thornicroft, G. (2013). Decision aid on disclosure of mental health status to an employer: feasibility and outcomes of a randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 1–8. doi: 10.1192/bjp.bp.113.128470.
- Hendriksen-Favier, A., Rooijen van S., Vink, L., Rijkaart, AM., Kroon, H. Bridging the gap. Onderzoek naar levenskwaliteit en toekomstplannen van jonge mensen met psychotische ervaringen. Trimbos-instituut, Utrecht, 2012.
- Jackson HJ, McGorry PD, Killackey E, Bendall S, Allott K, Dudgeon P et al. Acute phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus befriending for first-episode psychosis: The ACE project. *Psychological Medicine* 2008; 38(5):725-735.
- Jackson, H., McGorry, P., Edwards, J., Hulbert, C., Henry, L., Harrigan, S. et al. (2005). A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med*, 35, 1295-1306.



- Killackey EJ, Allott KA, Cotton SM, Chinnery GL, Sun P, Collins Z, Massey J, Baksheev G, Jackson HJ (2012). Vocational recovery in first episode psychosis: first results from a large controlled trial of IPS. *Early Intervention in Psychiatry* 6, 13.
- Killackey E, Jackson HJ, McGorry PD. Vocational intervention in first-episode psychosis: Individual placement and support v. treatment as usual. *The British Journal of Psychiatry* 2008; 193(2):114-120.
- Korevaar, L. 2015. *Handboek Begeleid leren. Het ondersteunen van jongeren met psychische beperkingen bij het kiezen, verkrijgen en behouden van een reguliere opleiding.* Stichting Rehabilitatie '92, Utrecht Hanzehogeschool Groningen / Lectoraat Rehabilitatie.
- Korevaar, L., & Dröes, J. (Red.). (2008). *Handboek rehabilitatie voor zorg en welzijn.* Bussum: Coutinho.
- Lucksted, A., Drapalski, A., Calmes, C., Forbes, C., DeForge, B. & Boyd, J. (2011). Ending self-stigma: Pilot evaluation of a new intervention to reduce internalized stigma among people with mental illnesses. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 35, 51-4.
- Major BS, Hinton MF, Flint A, Chalmers-Brown A, McLoughlin K, Johnson S. Evidence of the effectiveness of a specialist vocational intervention following first episode psychosis: A naturalistic prospective cohort study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2010; 45(1):1-8.
- McCay, E., Beanlands, H., Zipursky, R., Roy, P., Leszez, M., Landeen, J. et al. (2007). A randomised controlled trial of a group intervention to reduce engulfment and self-stigmatisation in first episode schizophrenia. *Australian E-Journal for the Advancement of Mental Health*, 6, 1-9.
- Mittal, D., Sullivan, G., Chekuri, L., Allee, E. & Corrigan, P.W. (2012). Empirical studies of self-stigma reduction strategies: A critical review of the literature. *Psychiatric Services* 63(10), 974-81.
- Nuechterlein KH, Subotnik KL, Turner LR, Ventura J, Becker DR, Drake RE. Individual placement and support for individuals with recent-onset schizophrenia: Integrating supported education and supported employment. *Psychiatric Rehabilitation Journal* 2008; 31(4):340-349.
- Penn DL, Uzenoff SR, Perkins D, Mueser KT, Hamer R, Waldheter E et al. A pilot investigation of the Graduated Recovery Intervention Program (GRIP) for first episode psychosis. *Schizophr Res* 2011; 125(2-3):247-256.
- Swildens, W., Busschbach, J.T. van, Michon, H., Kroon, H., Koeter, M.W.J., Wiersma, D. & Os, J. van (2011). Effectively working on rehabilitation goals. 24-month outcome of a randomized controlled trial of the Boston psychiatric rehabilitation approach. *Canadian Journal of Psychiatry*, 56, 751-760.
- Swildens, W, Busschbach, J.T. van, Michon, H., & Kroon, H. (2007). Individuele rehabilitatiebenadering bij ernstige psychiatrische stoornissen: Effect op rehabilitatiedoelen en kwaliteit van leven. In A.H. Schene, F. Boer, J.P.C.
- Jaspers, B. Sabbe, & J. van Weeghel (Red.), *Jaarboek voor psychiatrie en psychotherapie 2007-2008* (pp. 335-352). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Øhlenschlaeger, J., Christensen, T., Krarup, G., et al. (2006). Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders: Results from the Danish OPUS trial. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 41(10), 761-770.
- Van Alphen, C., Ammeraal, M., Blanke, C., Boonstra, N., Boumans, H., Bruggeman, R. ... Van Wel, T. (2012). *Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie.* Utrecht: De Tijdstroom.
- van Weeghel J, Pijnenborg M, van 't Veer J, Kienhorst G, et al (2015). *Handboek destigmatisering bij psychische aandoeningen. Principes, perspectieven en praktijken.* Coutinho, 1e druk, 395 pp.
- Van Weeghel J, et al. *Multidisciplinaire richtlijn Werk en ernstige psychische aandoeningen.* (2013) Trimbos-instituut De Tijdstroom, Utrecht.



Veling, W., Van der Wal, M., Jansen, S., Van Weeghel, J., & Linszen, D. (2012). *Handboek Vroege Psychose*. Amsterdam: Uitgeverij SWP.





Kwaliteits-
ontwikkeling
GGZ

Netwerk voor goede zorg