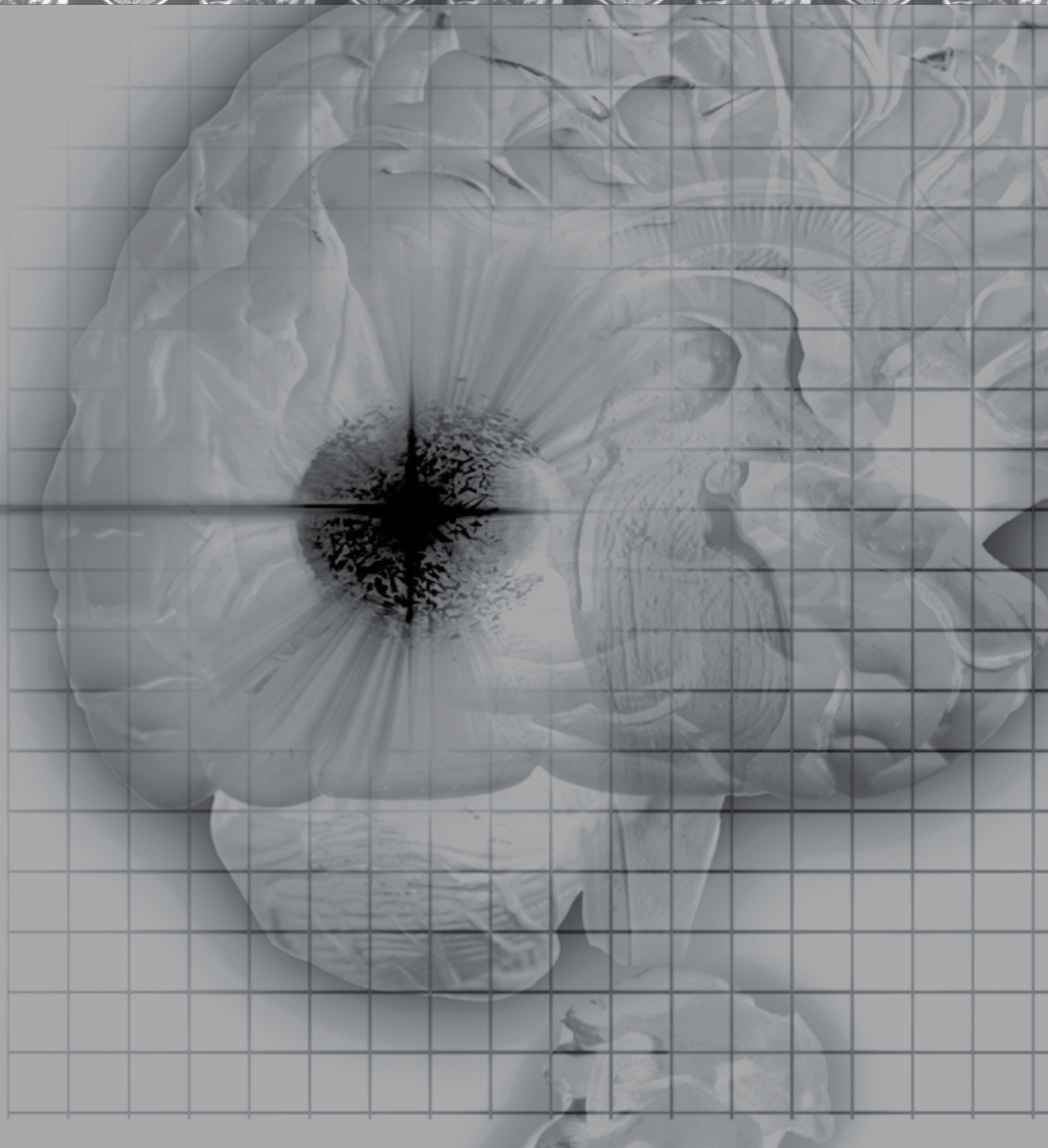
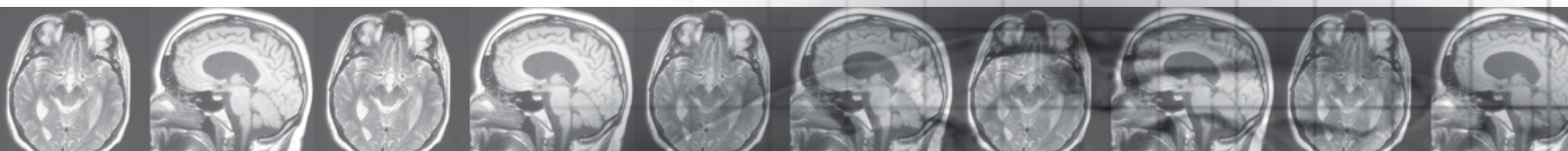


# Zin en onzin van prodromale interventies bij individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van schizofrene psychose

T Dreesen, D Lecompte, E De Bleeker, C Mertens, F Vandendriessche, M Wampers





# Inhoudstafel

1.	Inleiding	4
2.	De prodromale fase	4
3.	Operationalisatie van de prodromale fase	4
3.1.	UHR-benadering	4
3.2.	<i>Prevention through Risk Identification Management and Education (PRIME)</i>	4
3.3.	De 'Basic Symptom'-benadering	5
3.4.	Daling van het transitiepercentage in de UHR-groepen	5
4.	Mogelijke interventies in de prodromale fase	5
4.1.	Farmacologische interventies	5
4.1.1.	Antipsychotica	5
4.1.2.	Antidepressiva	6
4.1.3.	<i>Fatty acids</i> (vetzuren)	6
4.2.	Psychologische interventies	7
5.	Ethische overwegingen	7
6.	<i>Attenuated Psychosis Syndrome</i>	8
7.	Kosteneffectiviteit	9
8.	Conclusie	9
	Appendix A	11

## 1. Inleiding

Schizofrenie is een ernstige psychische aandoening die zich meestal voor het eerst manifesteert in de adolescentie of jongvolwassenheid en vervolgens vaak een chronisch, invaliderend verloop kent, dat wordt gekenmerkt door periodes van symptomatologische terugval en de daaraan gekoppelde heropnames, zelfs indien een adequate behandeling werd ingesteld. Hoewel de behandeling van schizofrene psychose de laatste decennia geleidelijk verbetert, is het totnogtoe niet mogelijk de aandoening te genezen. Sinds een tweetal decennia worden dan ook in toenemende mate de mogelijkheden geëxploreerd om preventieve maatregelen te treffen om op die manier mogelijk bepaalde gevallen van schizofrenie te voorkomen en/of het beloop van de aandoening te verbeteren. Om preventie mogelijk te maken is het essentieel dat individuen, die een hoge kans hebben om schizofrenie te ontwikkelen, geïdentificeerd kunnen worden. De zogenaamde 'prodromale fase' van schizofrene psychose lijkt op dit punt kansen te bieden.

## 2. De prodromale fase

De term 'prodromale fase' verwijst hier naar de fase die voorafgaat aan de eerste psychotische opstoot, waarin subtiele gedragsveranderingen en symptomen optreden die mogelijk wijzen op een verhoogde kans op het uitbreken van een eerste psychotische episode.

De adequaatheid van de termen, 'prodroom' en 'prodromaal' is een frequent onderwerp van discussie omdat ze in deze psychiatrische context steeds retrospectief zijn. Pas als een aandoening – in dit geval schizofrene psychose – zich effectief ontwikkelt, is het gerechtvaardigd de eerder geobserveerde veranderingen/symptomen als prodromen te benoemen. Tot dat moment bevindt een individu zich in een 'vermeende' prodromale fase.

Prodromale symptomen van schizofrenie zijn in hoge mate aspecifiek en moeilijk te screenen.

De eerste psychotische episode wordt vaak voorafgegaan door een periode waarin gedurende weken, maanden of zelfs jaren verschillende psychologische en gedragsmatige symptomen optreden zoals depressieve stemming, prikkelbaarheid, angst, cognitieve veranderingen (bv. gedachtenblokkade), gedragsveranderingen (bv. sociale terugtrekking), fysieke veranderingen (bv. slaapproblemen), motivationele veranderingen en afgezwakte psychotische symptomen ('*attenuated psychotic symptoms*', APS) en/of '*Brief limited intermittent psychotic symptoms*', BLIPS. Al deze symptomen zijn echter geenszins specifiek voor de prodromale fase van psychotische

aandoeningen maar kunnen evenzeer de voorbode zijn van andere psychische aandoeningen zoals een majeure depressie (Yung e.a., 1996, 2007; Klosterkötter e.a., 2001; Hafner e.a., 2005) of deel uitmaken van een normale puberteit.

Ook tijdens de prodromale fase zelf zou er een geleidelijke evolutie optreden. Onderzoek toonde aan dat individuen in het begin meestal non-specifieke en negatieve symptomen ervaren zoals depressie, angst, sociale isolatie en achteruitgang van de schoolse/beroepsprestaties. Daarna treden basissymptomen op, APS die zich kort en met tussenpozen manifesteren en een matige intensiteit hebben. Kort voor het uitbreken van de eerste psychotische episode zijn de APS ernstiger en subpsychotisch op het vlak van frequentie (1 à 2 keer per maand), duur (meestal slechts een paar minuten en meestal minder dan een dag) en intensiteit (tijdens deze fase kan twijfel over het waarheidsgehalte van wanen en hallucinaties nog geïnduceerd worden) (McGlashan e.a., 2001; Phillips e.a., 2005; Cornblatt e.a., 2003; Schulze-Lutter e.a., 2010).

De geleidelijke ontwikkeling van deze prodromale symptomen creëert een mogelijkheid om individuen met een verhoogd risico voor het ontwikkelen van schizofrenie te identificeren, hen aangepaste interventies aan te bieden, en de effectiviteit daarvan te bestuderen. Die identificatie vereist dat er criteria worden ontwikkeld om de prodromale fase operationeel te definiëren. Gezien het aspecifieke karakter van de prodromale symptomen van schizofrenie wordt screenen in de algemene populatie als weinig zinvol en niet kosteneffectief beschouwd. Screenen bij mensen die zich aanbieden in de eerste- of tweedelijnszorg met een aantal kenmerken die samen hangen met psychose lijkt de meest aangewezen strategie. (Klassen e.a., 2006).

Verschillende onderzoeksgroepen hebben eigen criteria en instrumenten ontwikkeld om individuen in de prodromale fase te identificeren. De criteria en definities van de verschillende onderzoeksgroepen overlappen meestal sterk maar zijn zelden identiek. Veelgebruikte termen om de prodromale fase aan te duiden zijn '*ultra high risk state*' (UHR), '*at risk mental state*' (ARMS), '*clinical high risk state*' (CHR), en '*early initial prodromal state*' (EIPS). De term UHR wordt het meest gebruikt (en stond oorspronkelijk voor een specifieke set criteria (zie verder) maar wordt nu gebruikt om te verwijzen naar de volledige groep van individuen die zich mogelijk in de prodromale fase bevinden.

## 3. Operationalisatie van de prodromale fase

### 3.1. UHR-benadering

In 1994 werd in het '*Personal Assessment and Crisis Evaluation*' (PACE)-ziekenhuis in

Melbourne de ontwikkeling van de UHR-benadering geïnitieerd. Binnen deze benadering worden risicofactoren zoals leeftijd en een familiale voorgeschiedenis van psychose gecombineerd met symptomatorescores in een multifactoriële risico-index (Yung e.a., 1996; McGorry e.a., 2001). Volgens Yung et al. (2003, 2004) moeten jonge mensen die hulp zoeken bij een klinische dienst en tussen 14 en 29 jaar oud zijn, beschouwd worden als UHR indien ze beantwoorden aan de criteria van één of meer van de volgende groepen:

- De '*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*' (BLIPS)-groep: individuen in deze groep hebben duidelijke psychotische symptomen vertoond maar deze duurden niet langer dan een week en stopten spontaan
- De APS-groep heeft afgezwakte psychotische symptomen ervaren gedurende het voorbije jaar
- De '*state and trait*'-groep bestaat uit individuen die lijden aan een schizotypische persoonlijkheidsstoornis of een eerstegraads familielid hebben dat gediagnosticeerd is met schizofrenie. Bovendien hebben ze een duidelijke vermindering in hun functioneren ervaren gedurende het voorbije jaar.

De onderzoekers van PACE ontwikkelden ook het eerste diagnostische instrument voor vroege interventie namelijk '*Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State*' (CAARMS) (Yung e.a., 2005). De CAARMS is een gestructureerd diagnostisch interview waarin naast positieve en negatieve symptomen ook cognitieve en gedragsmatige veranderingen worden bevraagd evenals emotionele problemen. De criteria voor UHR worden precies gedefinieerd met een afzonderlijke drempelwaarde voor intensiteit en frequentie van de APS en BLIPS en met een duidelijke definitie van functionele achteruitgang.

In prospectieve studies met de CAARMS werd een transitiepercentage van 40% geobserveerd in de groep die voldeed aan de UHR-criteria (Yung e.a., 2003).

### 3.2. Prevention through Risk Identification Management and Education (PRIME)

Kort na de ontwikkeling van de CAARMS ontwikkelde het PRIME-ziekenhuis van de Yale universiteit het '*Structured Interview for Prodromal Syndromes*' (SIPS) dat de '*Scale of Prodromal Symptoms*' (SOPS) omvat (Miller e.a., 1999, 2003). De SIPS en SOPS zijn gebaseerd op de UHR-benadering en net zoals de CAARMS bevat de SIPS duidelijke criteria voor het vaststellen van de UHR-toestand. Door de jaren heen zijn de SIPS en de CAARMS geleidelijk geconvergeerd, net zoals de gebruikte criteria. Er bestaan enkel nog subtiele verschillen tussen beide instrumenten wat de criteria voor



frequentie en duur van de symptomen betreft. In onderzoek aan de hand van SIPS en SOPS werd een transitiepercentage van 54% geobserveerd (Miller et al., 2002).

### 3.3. De 'Basic symptom'-benadering

Een derde instrument werd door Gross en Huber ontwikkeld in Duitsland en is gebaseerd op de zogenaamd fundamentele symptomen van schizofrenie zoals deze worden voorgesteld door Bleuler (Huber & Gross, 1989, Huber, 1995). Deze basissymptomen zijn subjectief ervaren, goed gedefinieerde symptomen waarvan wordt aangenomen dat ze tot de kernsymptomen van schizofrenie behoren. Op basis van deze symptomen werd de '*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*' (BSABS) ontwikkeld (Gross e.a., 1987). Klosterkötter e.a. (2001) gebruikte een verkorte versie (66 items) van deze schaal in een groep van 160 patiënten die niet psychotisch waren maar volgens klinici wel een verhoogd risico vertoonden om psychotisch te worden. Tijdens een follow-upperiode van 9,6 jaar ontwikkelden 79 van de 160 patiënten schizofrenie. De aanwezigheid van minstens 1 basissymptoom bij de aanvang van de studie had een positieve voorspellende waarde van 0,7, terwijl het ontbreken van basissymptomen bij de start van de studie een negatieve voorspellende waarde heeft van 0,96. Tien van de 66 items hadden een sensitiviteit  $> 0,25$  en een positieve voorspellende waarde  $> 0,70$ . Op basis van de resultaten van deze studie ontwikkelden de auteurs nieuwe kortere instrumenten, met name de '*BSABS-Prediction List*' (Schultze-Lutter e.a., 2002) en de '*Schizophrenia Proneness Instrument – Adult version*' (SPI-A) (Schultze-Lutter & Klosterkötter, 2004). Het onderzoek van Klosterkötter kreeg heel wat kritiek te verwerken. De onderzoeksgroep bestond uit een selecte groep mensen die omwille van problemen in het diagnostisch en/of therapeutisch proces werden doorverwezen naar gespecialiseerde derdelijnszorg: een universitaire setting voor psychosezorg. De hoge transitiepercentages zijn mogelijk dan ook eerder een gevolg van deze selectiebias en niet van de hoge voorspellende waarde van de BSABS (van Os, 2001).

Naast de meer uitgebreide instrumenten besproken onder punt 3.1 t.e.m. 3.3, bestaan er ook kortere checklists die in de eerstelijnszorg eenvoudig gebruikt kunnen worden om mensen te identificeren die mogelijk een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van een psychotische aandoening. Eén van deze checklists die frequent gebruikt wordt is de checklist van Frenc en Morrison (**Appendix A**).

### 3.4. Daling van het transitiepercentage in de UHR-groepen

In vergelijking met de hoge transitiepercenta-

ges geobserveerd in de eerste studies, waarin gebruik werd gemaakt van de CAARMS of SIPS en SOPS, liggen de transitiepercentages in meer recente studies duidelijk lager. Daar waar Miller (Miller et al., 2002) in de eerste studie met de SIPS en SOPS na 1 jaar follow-up nog een transitiepercentage van 54% registreerde, bedroeg dit transitiepercentage in een recente studie van Simon en Umbrich (2010) nog slechts 13,5%. In de PACE-onderzoeksgroep werden gelijkaardige observaties gedaan. In het onderzoek van Yung daalde het transitiepercentage bij 6 maanden follow-up van 34% (Yung et al., 2003) naar 9% (Yung et al., 2007). Het afgenomen transitiepercentage kan niet worden verklaard door verschillen in ernst van de prodromale symptomatologie of het niveau van functioneren tussen prodromale individuen uit de oudere en uit de meer recente studies. In de meer recente studies is het wel zo dat prodromale individuen gedurende een kortere periode symptomatisch waren voordat ze hulp kregen. Mogelijk worden UHR-individueen momenteel dus vroeger gedetecteerd en behandeld. Dit kan omwille van twee redenen aanleiding geven tot lagere transitiepercentages. In de eerste plaats is het mogelijk dat het transitiepercentage niet echt gedaald is maar dat UHR-patiënten langer gevolgd moeten worden om de transitie te kunnen waarnemen, omdat ze vroeger in het ziekteproces worden gedetecteerd. Anderzijds is het mogelijk dat de vroegere detectie van risico-individueen de effectiviteit van interventies verhoogt en op die manier transities naar psychose voorkomen worden.

Een andere mogelijkheid is dat de vroege detectie van UHR-individueen tot een toename van het aantal vals-positieven kan leiden. Het UHR-fenotype kan verschillende *outcomes* trajecten hebben en vroege detectie kan ertoe leiden dat men individuen identificeert die nooit voorbestemd waren om een psychotische aandoening te ontwikkelen, m.a.w. het aantal echte risico-individueen is 'verdund' met vals-positieven (Yung e.a., 2007). Het groeiende maatschappelijke bewustzijn m.b.t. het voorkomen van UHR-symptomen kan er toe geleid hebben dat er nu aandacht wordt besteed en hulp wordt verschaft aan mensen die het in feite niet nodig hebben (Yung & Nelson, 2011). Het afgenomen transitiepercentage en het mogelijke verband met een verandering in de manier waarop mensen worden doorverwezen, legt nogmaals de nadruk op het feit dat de predictieve waarde van UHR-criteria afhankelijk is van de populatie waarbinnen ze gebruikt worden. In de algemene populatie

Een vroege detectie van risico-individueen kan de effectiviteit van interventies verhogen en kan mogelijk een transitie naar psychose helpen voorkomen.

zal de voorspellende waarde van de criteria en het transitiepercentage laag zijn (Yung & Nelson, 2011).

## 4. Mogelijke interventies in de prodromale fase

Het voorbije decennium werd er heel wat onderzoek verricht naar de beste manier om individuen in de prodromale fase te behandelen en zo een transitie naar psychose te voorkomen. Volgens het '*clinical stagingmodel*' (McGorry e.a., 2006) moet de behandeling aangepast zijn aan de noden van de patiënt. Binnen dit model betekent dit dat minder invasieve en veiligere behandelingen (psycho-educatie, cognitieve gedragstherapie, behandelen van middelenmisbruik...) worden aangeboden in de prodromale fase terwijl de behandeling een meer intensief en ingrijpend karakter krijgt (bijkomende medicamenteuze behandeling met antipsychotica, antidepressiva enz.) na het uitbreken van de psychose. Er zijn echter aanwijzingen dat een te voorzichtige aanpak in de prodromale fase onvoldoende kan zijn om de negatieve evolutie een halt toe te roepen (Goetz e.a., 2004).

### 4.1. Farmacologische interventies

#### 4.1.1. Antipsychotica

Sinds de introductie van de atypische antipsychotica, die een verminderde kans op extrapiramidale nevenwerkingen hebben, werd er onderzoek gedaan naar de effectiviteit van antipsychotica in de prodromale fase.

In het gerandomiseerde onderzoek van McGorry e.a. (2002) maakten 31 UHR-patiënten deel uit van de experimentele groep die behandeld werd met een lage dosis risperidone (gemiddelde dosis = 1,3mg/dag) in combinatie met cognitieve gedragstherapie (CGT). De controlegroep bestond uit 28 UHR-patiënten die standaard ondersteunende begeleiding kregen. De deelnemers aan de studie en de klinici waren niet blind voor de toegediende behandeling: het was in feite de bedoeling dat de interviewers in het onderzoek wel blind waren maar dit bleek in de praktijk moeilijk realiseerbaar. De behandeling werd gedurende 6 maanden toegediend waarna een eerste evaluatie volgde, en na het stopzetten van de behandeling volgde een tweede evaluatie 6 maanden later.

In beide groepen verbeterde de symptomatologie (gemeten met o.a. de '*Brief Psychiatric Rating Scale, Scale for the Assessment of Negative symptoms*') in dezelfde mate terwijl het functioneren in beide groepen stabiel bleef. Drie (9.7%) van de 31 patiënten uit de experimentele groep ontwikkelden een psychose tijdens de behandelperiode van 6 maanden. Tijdens diezelfde periode ontwikkelden 10 (35.7%) van de 28 patiënten uit de controle-

groep een psychotische aandoening. Dit verschil tussen beide groepen was significant. Vier patiënten uit de experimentele groep vertoonden nevenwerkingen van de toegediende antipsychotica. Deze verdwenen bij dosisvermindering.

Bij follow-up 6 maanden na stopzetting van de behandeling, bleken nog drie bijkomende personen uit de experimentele groep een psychotische stoornis te hebben ontwikkeld. In de controlegroep ontwikkelde in die periode niemand een psychose. Hierdoor viel bij de follow-up na een jaar het significante verschil in transitie naar psychose tussen beide groepen weg. Deze studie laat niet toe de effecten van de farmacologische en psychosociale interventies te isoleren maar geeft wel aan dat een combinatie van antipsychotica en een psychosociale interventie de ontwikkeling van een psychotische stoornis kan uitstellen of afwenden.

Bij follow-up van deze steekproef 3 à 4 jaar later, (Phillips e.a., 2007) stemden 69,5% van de oorspronkelijke participanten in met deelname. De experimentele en controlegroep verschilden niet in *follow-up rate*, symptomatologie, functioneren en de waarschijnlijkheid om een psychotische aandoening te ontwikkelen. Veel van de deelnemers aan de studie vertoonden wel nog steeds symptomen en hadden nood aan hulp of zochten hulp. Omdat er niet gecontroleerd werd voor factoren uit de follow-upperiode, is het moeilijk om conclusies te trekken.

Ruhrmann et al. (2007) voerden een gerandomiseerde parallele groepstudie uit waarbij prodromale patiënten ofwel werden behandeld met amisulprode (gemiddelde dosis = 118.7mg/dag) in combinatie met 'needs-based treatment' (NBT) (N = 61), ofwel enkel 'needs-based treatment' kregen (N = 40). Bij evaluatie na 15 weken werd er in de amisulprodegroep een significant sterkere afname in symptomatologie en een significant grotere verbetering in functioneren geobserveerd dan in de NBT-groep.

Een eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial werd uitgevoerd door McGlashan et al. (2006). In deze studie werd de uitkomst van UHR-patiënten die behandeld werden met 5-15mg olanzapine (N = 31) vergeleken met de uitkomst van UHR-patiënten die met placebo behandeld werden. De patiënten werden gedurende een jaar behandeld en dan geëvalueerd, de behandeling werd vervolgens stopgezet en er volgde een tweede evaluatie een jaar later. Het aantal drop-outs lag vrij hoog en alle drop-outs vonden plaats tijdens het eerste jaar van de studie. In de olanzapinegroep werden 5 van de 31 patiënten psychotisch tijdens de behandeling en in de follow-upperiode kwamen daar nog

drie patiënten bij wat betekent dat er in deze groep in totaal 26% een psychose ontwikkelde. In de placebo-groep werden 11 van de 29 patiënten psychotisch tijdens de behandeling en 2 tijdens de follow-upperiode, 45% in totaal. Dit verschil was niet significant, mogelijk door een gebrek aan *power*. Er waren evenmin betekenisvolle verschillen tussen beide groepen op het vlak van symptomatologie en functioneren. In de olanzapinegroep werd significant meer vermoeidheid gerapporteerd dan in de placebogroep en ook gewichtstoename was significant groter in de olanzapinegroep (8,8kg) dan in de placebogroep (0,3kg).

Samenvattend kan men stellen dat de studies die het effect van antipsychotica tijdens de prodromale fase onderzochten suggereren dat antipsychotica de transitie naar psychose mogelijk uitstellen en de symptomatologie en het functioneren tijdens de actieve behandel fase kunnen verbeteren, maar dat er geen evidentie is voor langdurige effecten.

#### 4.1.2. Antidepressiva

De laatste jaren werden er een aantal naturalistische studies uitgevoerd waarin werd nagegaan of het toedienen van antidepressiva tijdens de prodromale fase de transitie naar psychose zou kunnen voorkomen. De studie-resultaten die nu besproken worden zijn dus geen van alle gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek.

Cornblatt et al. (2007) volgden 48 prodromale patiënten waarvan er 20 antidepressiva voorgeschreven kregen en 28 anderen antipsychotica. In de follow-upperiode (die kon variëren van 6 maanden tot meer dan 5 jaar) ontwikkelde geen van de patiënten die werden behandeld met antidepressiva een psychotische aandoening terwijl in diezelfde periode 12 (42,9%) van de patiënten behandeld met antipsychotica een psychotische aandoening ontwikkelden. Wel is het zo dat 11 van de 12 patiënten die tijdens een behandeling met antipsychotica een psychotische aandoening ontwikkelden niet therapietrouw waren. In de groep patiënten behandeld met antidepressiva waren slecht vier patiënten therapietrouw. Bij aanvang van de studie waren er geen significante verschillen tussen beide patiëntengroepen met uitzondering van een gedesorganiseerd denken dat meer voorkwam in de groep behandeld met antipsychotica. Cornblatt et al. concluderen dat antidepressiva een effectieve eerste behandeling zouden kunnen zijn in de prodromale fase omdat therapietrouw bij antidepressiva groter is dan bij antipsychotica in deze fase.

Een andere onderzoeksgroep (Fusar-Poli et al., 2007) kwam tot vergelijkbare resultaten: in een groep van 35 prodromale patiënten die behan-

deld werden met antipsychotica ontwikkelden er 10 een psychose in de daaropvolgende 2 jaar, terwijl dit slechts gebeurde bij 1 van 13 patiënten die werden behandeld met antidepressiva. Voor deze bevindingen worden twee mogelijke verklaringen naar voren geschoven. Enerzijds is het mogelijk dat iets in het voorkomen van de patiënten bepaalde of antipsychotica, dan wel antidepressiva werden voorgeschreven. Zo kan in de studie van Cornblatt et al. (2007) een sterkere mate van gedesorganiseerd denken geïnterpreteerd worden als een indicatie voor een relatief hoger risico op het ontwikkelen van een psychose en klinici ertoe aanzetten om een behandeling met antipsychotica op te starten. Anderzijds is het mogelijk dat antidepressiva daadwerkelijk een invloed hebben op het al dan niet ontwikkelen van een psychose. Antidepressiva kunnen de stemming verbeteren en een onjuiste beoordeling en attributie van prodromale symptomen verminderen. Antidepressiva kunnen de kans op psychose eveneens verminderen door de manier waarop individuen omgaan met omgevingsstress te beïnvloeden. (Fusar-Poli et al., 2007).

Ondanks het beperkte aantal studies dat voorhanden is, is er groeiende evidentie dat prodromale symptomen baat kunnen hebben bij een behandeling met antipsychotica, cognitieve gedragstherapie of vetzuren.

In een grote studie van Walker et al. (2009) bij 191 mensen met prodromen werd vastgesteld dat individuen die behandeld werden met antipsychotica (9%) bij *baseline* meer uitgesproken afgezwakte positieve symptomen (zoals waanachtige ideeën, argwaan, hallucinaties, conceptuele verwarring enz.) hadden maar ook een sterkere afname in positieve symptomen en symptomen van desorganisatie kenden bij de follow-up op zes maanden, dan individuen die niet behandeld werden met antipsychotica. Bij prodromale individuen behandeld met antidepressiva (42%), vond men geen evidentie voor een verbetering van de symptomatologie.

Samenvattend kan men stellen dat bovenstaande studies suggereren dat antidepressiva mogelijk effectief zijn bij prodromale individuen maar dat de causale link onduidelijk is. Het is enerzijds mogelijk dat antidepressiva eerder worden voorgeschreven aan minder symptomatische patiënten, maar anderzijds is het ook mogelijk dat antidepressiva helpen om de ernst van prepsychotische symptomen te verminderen (Larson et al., 2010). Om hierover meer duidelijkheid te krijgen is er nood aan methodologisch sterker onderzoek.

#### 4.1.3. Fatty acids (vetzuren)

Er bestaat evidentie dat een tekort of een

onevenwicht in *fatty acids* een rol speelt bij aandoeningen in de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Er wordt onderzoek gedaan naar de effecten van *fatty acids*, zoals visolie, bij de behandeling van neuropsychiatrische aandoeningen. Er zijn aanwijzingen dat visolie een gunstig effect zou hebben bij de behandeling van de symptomen van schizofrenie, bipolaire aandoeningen, depressie enz. (Berger et al., 2007; Emsley et al., 2002).

Amminger et al. (2007) voerden een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie uit bij 78 UHR-patiënten. Bij de helft van de patiënten werd een behandeling met *fatty acids* opgestart, de andere helft werd behandeld met een placebo. De behandelingsduurde 12 weken. Na 12 weken, hadden 8 patiënten uit de placeboconditie en 1 patiënt uit de behandelconditie een psychose ontwikkeld. De significant lagere transitie naar psychose in de *fatty acid*conditie ging ook gepaard met een significant beter globaal functioneren.

In een vervolg op deze studie (Amminger et al., 2010) stelden de onderzoekers vast dat bij follow-up op 12 maanden, 2 patiënten uit de *fatty acid*groep en 11 uit de placebogroep een psychotische aandoening hadden ontwikkeld. In vergelijking met de patiënten uit de placeboconditie, bleken patiënten behandeld met *fatty acids* bovendien beter te functioneren en minder symptomen te vertonen. In deze studies werd geen gewag gemaakt van ongewenste nevenwerkingen.

#### 4.2. Psychologische interventies

Hoewel er evidentie is dat een farmacologische behandeling een effectieve interventie kan zijn in de prodromale fase, is het zo dat zelfs psychotische patiënten met een goede therapietrouw en een goede respons op antipsychotica vaak last hebben van restsymptomen en van een minder goed functioneren. Antipsychotica kunnen bovendien ernstige nevenwerkingen hebben waaraan men individuen in de prodromale fase, waarvan men dus niet weet of ze überhaupt ooit een psychotische aandoening zullen ontwikkelen, niet onnodig wil blootstellen. Daarom werd er ook onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van psychologische interventies in de prodromale fase.

In de gerandomiseerde 'Early Detection and Evaluation' (EDIE)-studie werden 2 groepen UHR-patiënten vergeleken. De behandelgroep (N = 37) kreeg cognitieve therapie en de controlegroep (N = 23) werd enkel opgevolgd. De behandeling duurde 6 maanden met een bijkomende evaluatie 6 maanden later (Morrison et al., 2004). Bij de analyse werden 2 patiënten uit de behandelgroep uitgesloten omdat ze bij een eerste evaluatie na randomisatie rapporteerden dat ze bij *baseline* verborgen psychotische symptomen hadden.

In de behandelgroep ontwikkelden 2 van de 35 patiënten een psychose, wat significant minder was dan in de in de controlegroep waar 5 van de 23 deelnemers een psychose ontwikkelden. Er worden echter vragen gesteld bij het weglaten van de gegevens van 2 deelnemers uit de behandelgroep (Marshall et al., 2006). Werden de gegevens van deze 2 patiënten wel opgenomen in de analyse dan verdween het significante verschil in het transitiecijfer tussen beide condities. In beide groepen verbeterden de positieve symptomen maar deze verbetering was wel significant groter in de behandelgroep. Het niveau van functioneren van de patiënten was vergelijkbaar in beide groepen. Bij follow-up 3 jaar later bleken nog 5 deelnemers uit de behandelconditie een psychose te hebben ontwikkeld, terwijl dit bij geen van de deelnemers uit de controlegroep het geval was. Het transitiecijfer verschilde op dat moment niet meer significant tussen beide groepen. Gegevens over symptomatologie en functioneren werden bij follow-up niet gerapporteerd.

Het blijft onduidelijk of de positieve effecten van prodromale interventies op lange termijn behouden blijven.

Mensen met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een psychotische aandoening en bovendien vertonen de ICD-10-criteria voor een schizotypische persoonlijkheidsstoornis een zekere overlapping met de UHR-criteria. Deze populatie is dan ook uitermate geschikt voor de evaluatie van de werkzaamheid van preventieve maatregelen voor mensen in de prodromale fase. In de gerandomiseerde OPUS-trial (Nordentoft et al., 2006) werden patiënten met een schizotypische persoonlijkheidsstoornis gedurende 2 jaar behandeld hetzij met een geïntegreerde behandeling die *Assertive Community Treatment*, familiale interventies en sociale vaardigheidstraining omvatte, hetzij met een standaardbehandeling. In beide groepen kon aan patiënten antipsychotica worden voorgeschreven wanneer de behandelende psychiater dit nodig achtte. In beide behandelcondities werd een vergelijkbaar percentage patiënten behandeld met antipsychotica. In de groep die een geïntegreerde behandeling kreeg (N = 42) zaten 37 patiënten na 1 jaar en 36 patiënten na 2 jaar nog in de studie. In de groep met standaardbehandeling (N = 37) namen na 1 en 2 jaar respectievelijk nog 30 en 29 patiënten deel. Na 1 jaar bleek 8,1% van de patiënten uit de groep met een geïntegreerde behandeling en 25% van de patiënten uit de groep met standaardbehandeling een psychotische aandoening te hebben ontwikkeld. Na 2 jaar was dit respectievelijk 25% en

48%. Een geïntegreerde behandeling bleek het risico om met een psychotische aandoening gediagnosticeerd te worden significant te verminderen (relatief risico = 0,36,  $p = 0,02$ ).

In een recente *Cochrane review* (Marshall & Rathbone, 2011) over interventies tijdens de prodromale fase, werd geconcludeerd dat het aantal studies nog erg beperkt was en dat er groeiende maar nog niet overtuigende evidentie bestaat dat mensen die zich in de prodromale fase bevinden geholpen kunnen worden door bepaalde interventies (bv. *fatty acids*, een combinatie van risperidone, CGT en gespecialiseerde teams enz.). Het is ook onduidelijk of eventuele winst die geboekt wordt door prodromale interventies ook behouden blijft doorheen de tijd. Meer onderzoek met grotere steekproeven en een sterk design zijn nodig om tot duidelijke conclusies te komen.

### 5. Ethische overwegingen

Wereldwijd werden ethische bemerkingen geformuleerd bij het onderzoek naar en de interventies tijdens de prodromale fase. De opmerkingen houden meestal verband met het feit dat de positieve voorspellende waarde van de gebruikte UHR-criteria vrij laag is en dat bijgevolg het aantal vals-positieven (d.w.z. personen die als UHR geïdentificeerd worden maar vervolgens geen psychotische aandoening ontwikkelen) aanzienlijk is. Het percentage UHR-patiënten dat vervolgens daadwerkelijk een psychotische aandoening ontwikkelt, varieert van studie tot studie en kan variëren van 6.6% (Skeate et al., 2004) tot 70% (Klosterkötter et al., 2001) afhankelijk van steekproefgrootte, follow-upperiode, gebruikte evaluatiecriteria enz. (Haroun et al., 2007). In sommige studies bedraagt het aantal vals-positieven tot 90% van de totale steekproef wat vragen doet rijzen zowel over de wenselijkheid van de identificatie van UHR-patiënten als over interventies in UHR-steekproeven. De bezorgdheid bestaat erin dat de voordelen niet opwegen tegen de nadelen.

De gegevens die momenteel beschikbaar zijn suggereren dat als een medicamenteuze interventie tijdens de prodromale fase enig therapeutisch effect kan hebben, dit bestaat uit het uitstellen van de uitbraak van een psychotische aandoening, eerder dan die psychotische opstoot te voorkomen. Ook een verbetering van de UHR-symptomatologie werd regelmatig geobserveerd. Men kan zich dan de vraag stellen of dit opweegt tegen de nadelen van een behandeling met antipsychotica bij prepsychotische individuen. Zo zijn de gekende nevenwerkingen van atypische antipsychotica (gewichtstoename, metabole complicaties enz.) ook duidelijk aanwezig bij UHR-patiënten (Conrblatt et al., 2001). Bovendien is er



evidentie dat langdurig gebruik van antipsychotica in lage dosis tot sensitatisatie van de dopaminereceptoren in de hersenen kan leiden. Dit zou mogelijk een verhoogde kans op het ontwikkelen van een psychose bij stopzetting van de behandeling met antipsychotica kunnen inhouden (Moncrieff, 2006). Anderzijds is het zo dat ook de individuen die vals-positieven blijken, op vele terreinen slecht functioneren en lijden aan tal van symptomen die wijzen op ernstige mentale gezondheidsproblemen. Dit kan men zien als een indicatie dat een behandeling met antipsychotica wel degelijk nodig is en dus niet moet worden stopgezet na een bepaalde periode. UHR-studies waarin een behandeling met antipsychotica langer dan twee jaar wordt aangehouden zijn echter nog niet uitgevoerd.

Nevenwerkingen zijn geen probleem bij een behandeling met cognitieve gedragstherapie of andere psychosociale interventies in de prodromale fase, maar ook bij deze interventies bestaat het gevaar dat ze individuen blootstellen aan stigmatisering, dat ze angst induceren door de confrontatie met de term 'psychose' enz. Stigma en angst zou UHR-patiënten ertoe kunnen aanzetten hun activiteiten te verminderen. Zo zou het bv. kunnen dat personen in de prodromale fase zogenaamd stresserende situaties gaan vermijden om op die manier te proberen hun geestelijke gezondheid veilig te stellen. Zeker in het geval van vals-positieven kan dit bijzonder negatieve gevolgen hebben voor hun persoonlijke ontwikkeling. Anderzijds is er groeiende evidentie dat psycho-educatie over psychose en de mogelijke ontwikkeling van een psychotische aandoening goed aanvaard wordt in deze fase en geen aanleiding geeft tot stigmatisering (McGlashan, 2005). Fusar-Poli et al. (2007) stelden vast dat cognitieve gedragstherapie gemakkelijker als interventie aanvaard werd door UHR-patiënten dan medicatie. In het algemeen wordt cognitieve gedragstherapie in combinatie met een medicamenteuze behandeling aanbevolen voor de behandeling van positieve symptomen bij schizofrene psychose al geven de resultaten van meta-analyses aan dat de te verwachten effecten eerder bescheiden zijn (Tandon et al., 2010; Dixon et al., 2010).

Naast het feit dat prodromale interventies mogelijk de symptomatologie verbeteren en het uitbreken van een psychose uitstellen, wordt als een mogelijk positief punt aangehaald dat er behandeld wordt in een periode waarin patiënten nog een zeker ziekte-inzicht hebben, wat ertoe kan bijdragen dat de patiënten vertrouwen ontwikkelen in de geestelijke gezondheidszorg, wat op zijn beurt de (toekomstige) therapietrouw ten goede kan komen (Compton et al., 2008; McGorry et al., 2001).

## Attenuated Psychosis Syndrome Updated April-27-2012

This condition is being recommended for further study in Section III, which is the section of the DSM-5 text in which conditions that require further research will be included.

A. At least one of the following symptoms are present in attenuated form with relatively intact reality testing, but of sufficient severity and/or frequency to warrant clinical attention:

1. delusions/delusional ideas
2. hallucinations/perceptual abnormalities
3. disorganized speech/communication

B. Symptoms in Criterion A must be present at least once per week for the past month.

C. Symptoms in Criterion A must have begun or worsened in the past year.

D. Symptoms in Criterion A are sufficiently distressing and disabling to the individual and/or legal guardian to lead them to seek help.

E. Symptoms in Criterion A are not better explained by any other DSM-5 diagnosis, including Substance-Related Disorders.

F. Clinical criteria for a Psychotic Disorder have never been met.

Een heikel punt m.b.t. prodromale interventies dat zowel bij medicamenteuze als bij psychosociale interventies aan de orde is, is de vraag wanneer de interventie gestopt moet worden. Dit is een zeer complexe vraag waarop nog geen duidelijk antwoord werd geformuleerd.

De opname van een '*attenuated psychosis syndrome*' in DSM-V is het onderwerp van heel wat controverse.

### 6. Attenuated Psychosis Syndrome

In het kader van de ontwikkeling van DSM-V (<http://www.dsm5.org/proposedrevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>) werd de volgende informatie verstrekt i.v.m. de opname van een '*attenuated psychosis syndrome*' (zie kader).

De aanbevelingen van de DSM-V-werkgroep hebben hun oorsprong in de groeiende hoeveelheid onderzoek m.b.t. vroege interventie en detectie binnen het kader van psychotische aandoeningen en de daaraan gekoppelde vraag naar de wenselijkheid van de opname van een '*attenuated psychosis syndrome*' in DSM-V. Deze vraag is het onderwerp van heel wat controverse.

Sommige auteurs vinden dat de beschikbare gegevens over transitiecijfers binnen UHR-steekproeven en over de effectiviteit van prodromale interventies voldoende zwaar wegen om de opname van een '*attenuated psychosis syndrome*' in DSM-V te rechtvaardigen (Carpenter, 2009; Woods et al. 2009, 2010). Door anderen worden de beschikbare studieresultaten te licht bevonden waardoor zij gekant zijn tegen de opname van een dergelijk syndroom in DSM-V (Ross, 2010; Morrison e.a. 2010).

Voorstanders stellen dat de opname van een dergelijk syndroom klinici een kader biedt om aan vroege interventie en detectie te doen wat de mogelijkheden voor het ontwikkelen van *evidence-based* behandelingsstrategieën zal maximaliseren. Bovendien zou het mensen toegang kunnen geven tot een gestructureerde behandeling en tussenkomst van een ziekteverzekering waar ze anders geen toegang toe zouden krijgen (dit laatste argument is geldig in de context van de gezondheidszorg in de USA). Tegenstanders ponereren dat de grote meerderheid van de UHR-individuen zal voldoen aan de criteria van een andere aandoening op as 1 en langs die weg toegang tot zorg kunnen krijgen.

Volgens tegenstanders is het voornaamste argument tegen inclusie van een '*attenuated psychosis syndrome*' in DSM-V dat bij een dergelijke inclusie het aantal individuen dat blootgesteld wordt aan stigma en onnodige behandeling te hoog zou liggen. In recente studies blijkt het aantal individuen in UHR-studies dat daadwerkelijk een psychose ontwikkelt immers af te nemen (Yung, et al., 2007) en de vrees bestaat dat die daling zich nog verder zal doorzetten wanneer het *attenuated psychosis syndrome* op grote schaal gebruikt zal worden. Heel wat adolescenten beantwoorden aan de criteria van '*prodromal state*' uit DSM-III-R (McGorry et al., 1995) en dit zal vermoedelijk niet anders zijn voor de criteria van het *attenuated psychosis syndrome* uit DSM-V zelfs wanneer verslechterd functioneren en hulp zoeken als criteria worden toegevoegd. Emotionele en relationele problemen komen bij jongeren immers vaak voor net zoals problemen met werk of school. De opname van een *attenuated psychosis syndrome* in DSM-V zonder grootschalig



onderzoek naar de prevalentie van de criteria in de algemene adolescentenpopulatie zou voldoende tegenstanders dan ook onverantwoord zijn. Volgens tegenstanders is dit des te meer een probleem omdat de introductie van het *attenuated psychosis syndrome*, naar hun mening, onvermijdelijk zou leiden tot een verdere toename van het gebruik van antipsychotica bij jonge mensen gedurende langere perioden (Pathak et al., 2010), terwijl het gebruik van antipsychotica aanzienlijke risico's inhoudt bij jonge mensen waarvan de hersenen nog in volle ontwikkeling zijn (Bentall & Morrison, 2002). Dat het gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren sterk toeneemt werd in meerdere studies aangetoond (Domino et al., 2008; Alexander et al., 2011; Olfson et al., 2006, 2012; De Hert et al., 2011).

## 7. Kosteneffectiviteit

De mate waarin de eventuele klinische voordelen van interventies bij mensen in de prodromale fase een mogelijke invloed uitoefenen op de kosten die gepaard gaan met de zorg voor psychotische patiënten is totnogtoe onduidelijk en werd nog maar weinig bestudeerd.

De enige relevante studie in dit verband lijkt het onderzoek van Valmaggia et al. (2009). Deze onderzoekers trachtten de economische impact van vroege interventies te bepalen en vergeleken daartoe de kosten van de werking van *'Outreach and Support in South London'* (OASIS), een klinische dienst gericht op mensen met een sterk verhoogd risico voor het ontwikkelen van een psychose, met de werkingskosten van *'care as usual'* (CAU) bij patiënten met een eerste psychotische episode die geen voorafgaand contact hadden met de geestelijke gezondheidszorg. Bij follow-up na 12 maanden bleek OASIS nog aanzienlijk duurder dan CAU, na 2 jaar follow-up bleek OASIS echter goedkoper dan CAU. Deze gegevens suggereren dat vroege interventie bij prodromale individuen op termijn kosteneffectief kan zijn. Meer onderzoek over dit onderwerp is duidelijk noodzakelijk en bijzonder relevant met het oog op de budgettaire beperkingen binnen de geestelijke gezondheidszorg.

## 8. Conclusie

'Voorkomen is beter dan genezen' maar in het kader van psychotische aandoeningen blijft dat 'voorkomen' een moeilijk punt. De UHR-criteria laten binnen de tweedelijnszorg toe een groep mensen te detecteren waarvan men vermoedt dat ze een sterk verhoogd risico hebben om een psychotische aandoening te ontwikkelen. Binnen deze groep zal echter slechts een vrij beperkt percentage daadwerkelijk een psychose ontwikkelen en dit per-

centage is de laatste jaren om nog onduidelijke redenen nog verder afgenomen. De eerste noodzakelijke stap in het voorkomen van een aandoening, namelijk het detecteren van de risico-individuen blijkt in het kader van psychotische aandoeningen dus al allerminst eenvoudig. Of de interventies die vervolgens aangeboden kunnen worden doeltreffend zijn om de ontwikkeling van een psychose tegen te gaan, is een nog onbeantwoorde vraag. Methodologisch sterk onderzoek hierover is nog schaars. Er zijn weliswaar preliminaire resultaten die hoopgevend zijn maar om echte conclusies te trekken zijn er momenteel nog te weinig gegevens beschikbaar. Meer duidelijkheid over werkzame interventies moet het ook mogelijk maken om meer inzicht te verwerven in de economische wenselijkheid en de haalbaarheid van UHR-projecten.

Hoewel het voortijdig opsporen van mensen met een verhoogde kans op het ontwikkelen van een psychotische aandoening op dit moment nog een hachelijke onderneming blijft, mag men niet uit het oog verliezen dat de gedetecteerde risico-individuen allemaal kampen met ernstige psychische moeilijkheden en op zoek zijn naar hulp. Er blijkt dus wel degelijk een nood aan en een vraag naar dergelijke interventieprogramma's te bestaan, los van de eventuele problematiek die op korte of lange termijn wordt gediagnosticeerd.

### Referenties

- Alexander G, Gallagher S, Mascola A, Moloney R, Stafford R. Increasing off-label use medication in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011;20:177-84.
- Aminger G, Schaefer M, Papageorgiou K, Klier C, Cotton S, Harrigan S. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
- Aminger G, Schaefer M, Papageorgiou K, et al. Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals: A double-blind, randomized, placebo-controlled treatment study. *Schizophr Bull* 2007;33:418-9.
- Bentall R, Morrison A. More harm than good: the case against using antipsychotic drugs to prevent severe mental illness. *J Mental Health* 2002;11:351-6.
- Berger G, Proffitt T-M, McConchie M, Yuen J, Wood S, Amminger P. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1867-75.
- Carpenter W. Anticipating DSM-V: Should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull* 2009;35:841-3.
- Compton M, Goulding S, Ramsay C, Addington J, Corcoran C, Walker E. Early detection and intervention for psychosis: perspectives from north America. *Clin Neuropsychiatry* 2008;5:263-72.
- Cornblatt B, Lencz T, Kane J. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001;51:31-8.
- Cornblatt B, Lencz T, Smith C, Correll C, Auther A, Nakayama E. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* 2003;29:633-51.
- Cornblatt B, Lencz T, Smith C, et al. Can antidepressants

be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007;68:546-57.

- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan E, Cohen D, Correll C. Metabolic and endocrine effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo-controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
- Dixon L, Dickerson F, Bellack A, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
- Domino M, Swartz M. Who are the new users of antipsychotic medication? *Psychiatr Serv* 2008;59:507-14.
- Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg S. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1596-8.
- French P, Morrison A. Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis: A treatment approach. London: John Wiley & Sons, 2004.
- Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet* 2007;370:1746-8.
- Goetz D, Goetz R, Yale S, et al. Comparing early and chronic psychosis clinical characteristics. *Schizophr Res* 2004;70:120.
- Gross G, Huber G, Klosterkötter J. Bonn Scale for the assessment of basic symptoms – BSABS. Berlin: Springer, 1987.
- Häfner H, Maurer K, Trendler G, Van der Heiden W. The early course of schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:167-73.
- Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead K. Risk and protection in prodromal schizophrenia: Ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull* 2007;32:166-78.
- Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenia and schizo-affective psychoses. *Recent Prog Med* 1989;80:646-52.
- Huber G. Prodromal symptoms in schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 1995;63:131-8.
- Klaassen M, Nieman D, Becker H, Linzen D. Wanneer heeft detectie van hoogrisicofactoren zin? *Tijdschrift Psychiatrie* 2006;48:467-76.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer E, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-64.
- Laeson M, Walker E, Compton M. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010;10:1347-59.
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006,4,Art. Nr.: CD004718.
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011,6,Art. Nr.: CD004718.
- McGlashan T. Early detection and intervention in psychosis: an ethical paradigm. *Br J Psychiatry* 2005;48(Suppl.):s113-s115.
- McGlashan T, Zipursky R, Perkins D, 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, Hickie I, Yung A, Pantelis C, Jackson H. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
- McGorry P, McFarlane C, Patton G, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:241-9.
- McGlashan T, Miller T, Woods S. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizophr Bull* 2001;27:563-70.

33. McGorry P, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001;51:17-29.
34. McGorry P, Yung A, Phillips L, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
35. Miller T, McGlashan T, Rosen J, et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
36. Miller T, McGlashan T, Rosen J, Sonjee L, Markovich P, Stein K. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal symptoms: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002;159:863-5.
37. Miller T, McGlashan T, Woods S, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 1999;70:273-87.
38. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provokes psychosis? Review of the literature on rapid psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.
39. Morrison A, Byrne R, Bentall R. DSM-5 and the 'psychosis risk syndrome': whose best interest would it serve? *Psychosis* 2010;2:96-9.
40. Morrison A, French P, Walford L, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
41. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact-patients in the OPUS-trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
42. Olsson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Lake G. National trends in the outpatients treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:679-85.
43. Olsson M, Blanco C, Liu S, Wang S, Correll C. National trends in the office-based treatment of children, adolescents and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012 (epub ahead of print).
44. Pathak P, West D, Martin B, Helm M, Henderson C. Evidence-based use of second-generation antipsychotics in a state Medicaid pediatric population, 2001-2005. *Psychiatr Serv* 2010;61:123-9.
45. Phillips L, McGorry P, Yung A, McGlashan T, Cornblatt B, Klosterkötter J. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: a recent progress and future opportunities. *Br J Psychiatry* 2005;48(Suppl.):s33-s44.
46. Phillips L, McGorry P, Yuen H, 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.
47. Ross C. DSM-5 and the 'attenuated psychosis syndrome': Eight reasons to reject it. *Psychosis* 2010;2:107-10.
48. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn K, et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people initially in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;51:s88-s95.
49. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – prediction list, BSABS-P. Cologne: University of Cologne, 2002.
50. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A). Keulen: University of Cologne department of psychiatry and psychotherapy, 2004.
51. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and untrahigh risk criteria: Symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010;36:182-91.
52. Skeate A, Patterson P, Birchwood M. Transition to psychosis in a high-risk sample: the experience of ED:IT, Birmingham, UK. *Schizophr Res* 2004;70(Suppl.1):44.
53. Tandon R, Nasrallah H, Keshavan M. Schizophrenia, 'just the facts' 5. Treatment and prevention past, present and future. *Schizophr Res* 2010;122:1-23.
54. Valmaggia L, McCrone P, Knapp M, et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1617-26.
55. Van Os J. Issues surrounding early intervention in schizophrenia. Web page 2001 aug 30. Beschikbaar op: [www.psychiatry24x7.com](http://www.psychiatry24x7.com). 2001.
56. Walker E, Cornblatt B, Addington J, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant indication with baseline symptoms and symptom progression: A naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 2009;115:50-7.
57. Woods S, Addington J, Cadenhead K, et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: Findings from the North American Prodrome longitudinal study. *Schizophr Bull* 2009;5:894-908.
58. Woods S, Walsh B, Saksa J, McGlashan T. The case for including attenuated psychotic symptoms syndrome in DSM-5 as an attenuated psychosis syndrome. *Schizophr Res* 2010;123:199-207.
59. Yung A, McGorry P. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
60. Yung A, McGorry P, Francey S, et al. PACE: a specialized service for young people at risk for psychotic disorders. *Med J Aust* 2007;187(Suppl.):s43-s46.
61. Yung A, Nelson B. Young people at ultra high risk for psychosis: a research update. *Early Intervention in Psychosis* 2011;5(Suppl. 1):s2-s7.
62. Yung A, Phillips L, Yuen H, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res* 2003;60:21-32.
63. Yung A, Phillips L, Yuen H, McGorry P. Risk factors for psychosis in an ultra-high risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131-42.
64. Yung A, Yuen H, Berger G, et al. Declining transition rate in ultra-high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk. *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.
65. Yung A, Yuen H, McGorry P, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

**Appendix A: Checklist psychoserisico (naar Frenck & Morrison, 2004).**

De familie is bezorgd	1
Overmatig alcoholgebruik	1
Druggebruik (ook cannabis)	1
Ruziën met vrienden en familie	1
Meer tijd alleen doorbrengen	1
<b>1 PUNT ELK</b>	<b>Subtotaal:</b>
Slaapproblemen	2
Weinig eetlust	2
Depressieve stemming	2
Slechte concentratie	2
Rusteloos	2
Gespannen of nerveus	2
Minder plezier beleven aan dingen	2
<b>2 PUNTEN ELK</b>	<b>Subtotaal:</b>
Het gevoel dat mensen je bekijken	3*
Dingen voelen of horen die anderen niet kunnen voelen of horen	3*
<b>3 PUNTEN ELK</b>	<b>Subtotaal:</b>
Betrekkingsideeën (overmatig idee dat de zaken met jou te maken hebben)	5 *
Bizarre overtuigingen	5 *
Bizarre manier van denken en spreken	5
Ongepaste gevoelsuiting	5
Bizar gedrag of voorkomen	5
Psychose bij familielid (1 <sup>ste</sup> graad) plus verhoogde stress of achteruitgang in functioneren	5
<b>5 PUNTEN ELK</b>	<b>Subtotaal</b>
	<b>TOTAAL</b>

\*Bij minstens 20 punten

\*of minstens 1 \* item (ook als < 20 punten)

Overweeg verwijzing naar gespecialiseerde hulpverlening in uw regio.

