

# Vroegtijdige interventieprogramma's effectief bij vroege psychose?

## Referentie

Correll CU, Galling B, Pawar A, et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis. a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA Psychiatry 2018;75:555-65. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0623

## Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater  
psychosezorg ZNA PZ  
Stuivenberg

## Klinische vraag

Wat is het verschil tussen een vroegtijdig interventieprogramma en gebruikelijke zorg bij patiënten met een vroege psychose op vlak van symptoom- en ziektegerelateerde uitkomstmaten?

## Achtergrond

Schizofreniespectrumstoornissen zijn sterk invaliderende aandoeningen (1). Functioneel herstel na behandeling blijft eerder zeldzaam (2) en de kans op vroegtijdig overlijden is fors verhoogd (3). Patiënten sterven gemiddeld 15 tot 20 jaar vroeger dan de gemiddelde populatie en hierbij is zelfs een stijgende trend merkbaar (3). In een vroege fase van schizofreniespectrumstoornissen reageren patiënten gewoonlijk beter op een behandeling (4). Om die reden is de interesse voor vroegtijdige interventieprogramma's bij personen met vroege psychose de laatste jaren sterk toegenomen. Deze programma's bestaan uit multimodale therapeutische interventies met zowel psychofarmacologische, psychologische als sociale componenten, uitgevoerd door één multidisciplinair behandelteam. Het doel is om in een vroeg stadium psychotische symptomen te verminderen en het functioneren te verbeteren om zo de ziektelast op lange termijn te reduceren (5). Een systematische review met meta-analyse van slechts 4 RCT's kon reeds een superioriteit van vroegtijdige interventies versus gebruikelijke zorg aantonen (6).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, PsycINFO, EMBASE, ClinicalTrials.gov tot 6 juni 2017
- literatuurlijsten van artikels en relevante reviews
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 10 RCT's die een teamgebaseerd vroegtijdig multimodaal interventieprogramma, bestaande uit psychofarmacologische behandeling (met medicatiereview en monitoring) en familiale psycho-educatie en counseling, aangevuld met cognitieve gedragstherapie (N=7), familietherapie (N=7), professionele en educatieve counseling (N=5), socialevaardighedentraining (N=5), crisis response en management team (N=4) vergelijken met gebruikelijke zorg bij personen met vroege psychose
- exclusie van RCT's die de voortzetting van een vroegtijdige interventie met een interventie in afbouw of een minder intensief onderhoudsbehandeling vergelijken.

### *Bestudeerde populatie*

- 2 176 patiënten van gemiddeld 27,5 (SD 4,6) jaar, 62,3% mannen, met een eerste episode van psychose of een vroege fase van schizofreniespectrumstoornis (schizofrenie, psychotische stoornis niet anders omschreven, schizo-affectieve stoornis, schizofreniforme stoornis, of waanstoornis); de gemiddelde **BPRS-score** was 72,8 (SD 11,7) (N=9), de gemiddelde ziekte duur (interval tussen de eerste positieve psychotische symptomen en inclusie in de studie) bedroeg 159,8 (SD 125,4) weken (N=6) en de gemiddelde duur van onbehandelde psychose (interval tussen de eerste positieve psychotische symptomen en de eerste antipsychotische behandeling) 79,9 (SD 71,1) weken (N=5).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: stopzetting van de behandeling, minstens 1 psychiatrische hospitalisatie tijdens de behandelperiode
- secundaire uitkomstmaten: school- of jobparticipatie, symptoomverbetering, globaal functioneren
- bijkomende uitkomstmaten: gemiddeld aantal psychiatrische hospitalisaties en opnamedagen tijdens de behandelperiode, herval, remissie (stabiele of minimaal ernstige symptomatologie), herstel (remissie + sociale, educatieve en beroepsvaardigheden), ernst van positieve, negatieve, algemene en depressieve symptomen, subjectieve levenskwaliteit
- **random-effects-meta-analyse**
- **subgroepanalyses** en **meta-regressieanalyses** voor de primaire en secundaire uitkomstmaten.

### **Resultaten**

- van de primaire uitkomstmaten:
  - stopzetting van de behandeling kwam statistisch significant minder vaak voor met een vroegtijdig multimodaal interventieprogramma versus gebruikelijke zorg (21,3% versus 31,3%; RR 0,70 met 95% BI van 0,61 tot 0,80; NNT 12,4 met 95% BI van 7,3 tot 40,5; N=10 studies, n=2 173 patiënten)
  - het aantal patiënten met minstens 1 psychiatrische hospitalisatie tijdens de behandelperiode was statistisch significant lager in de groep met een vroegtijdig multimodaal interventieprogramma versus de groep met gebruikelijke zorg (32,3% versus 42,4%; RR 0,74 met 95% BI van 0,61 tot 0,90; NNT 10,1 met 95% BI van 6,4 tot 23,9; N=10, n=2 105)
- van de secundaire uitkomstmaten:
  - school- of jobparticipatie was statistisch significant hoger met een vroegtijdig multimodaal interventieprogramma versus gebruikelijke zorg (52,5% versus 45,3%; RR 1,13 met 95% BI van 1,03 tot 1,24; NNT 17,8 met 95% BI van 9,8 tot 100,0; N=6, n=1 743)
  - er was statistisch significant meer symptoomverbetering met een vroegtijdig multimodaal interventieprogramma versus gebruikelijke zorg (SMD -0,32 met 95% BI van -0,32 met 95% BI van -0,47 tot -0,17; N=8, n=1 179)
  - het globaal functioneren was statistisch significant meer verbeterd met een vroegtijdig multimodaal interventieprogramma versus gebruikelijke zorg (SMD 0,21 met 95% BI van 0,09 tot 0,34; N=7 met n= 1 005)
- van de bijkomende uitkomstmaten: in vergelijking met gebruikelijke zorg waren er met een vroegtijdige interventie statistisch significant minder psychiatrische hospitalisaties en opnamedagen, minder herval, meer remissie en herstel, een significante verlaging van het aantal positieve, negatieve en depressieve symptomen en meer levenskwaliteit.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat een vroegtijdig interventieprogramma superieur is voor alle meta-analyses in vergelijking met gebruikelijke zorg bij patiënten met vroege psychose. Deze resultaten ondersteunen de vraag naar financiële ondersteuning van vroegtijdige interventieprogramma's.

## Financiering van de studie

De studie werd deels gefinancierd door het Zucker Hillside Hospital Research Center.

## Belangenconflicten van de auteurs

Een aantal auteurs ontving vergoedingen van de farmaceutische industrie.

# Bespreking

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is methodologisch correct opgezet. Voor de rapportering volgde men de internationale **PRISMA-richtlijnen**.

Drie onderzoekers voerden op een onafhankelijke manier de literatuurzoektocht en de data-extractie uit. Bij tegenstrijdigheden werd een vierde auteur ingeschakeld. Ontbrekende of ongepubliceerde data werden bij de oorspronkelijke onderzoekers opgevraagd. Men gebruikte de tool van de Cochrane Collaboration om bias op te sporen maar het is niet duidelijk hoeveel onderzoekers hierbij betrokken waren. Voor de 7 domeinen samen was er een globaal laag risico van bias. In 3 studies evalueerde men de uitkomstmaten op een niet-geblindeerde manier, maar in een meta-regressieanalyse bleek dit euvel de resultaten niet te beïnvloeden. De auteurs beargumenteren uitgebreid hun keuze van de primaire uitkomstmaten. Statistische pooling gebeurde op een correcte manier. Men voerde subgroup- en meta-regressieanalyses uit om de oorzaken van statistische heterogeniteit op te sporen. Voor de verschillende resultaten werden geen aparte waarden voor de  $I^2$ -test gegeven maar de auteurs vermelden een globale  $I^2 < 50\%$ . Door het geringe aantal studies zijn de waarden van de **test van Egger** (eenmaal wel en eenmaal niet suggestief voor publicatiebias) weinig betrouwbaar.

## Interpretatie van de resultaten

Uit de meta-analyse blijkt dat een vroegtijdige interventie gedurende 6 tot 24 maanden bestaande uit een antipsychotische behandeling in combinatie met verschillende psychosociale interventies statistisch significant superieur is ten opzichte van gebruikelijke zorg bij personen met vroege psychose. Zo bleek dat statistisch significant minder patiënten stopten met de behandeling wat volgens de onderzoekers een goede indicator is voor effect, tolerantie, veiligheid en therapietrouw. Er was ook statistisch significant minder risico van herval maar dat werd door de auteurs oorspronkelijk als bijkomend eindpunt gekozen. Nochtans wordt dit door de patiënt, zijn omgeving en behandelaars wellicht wel als voornaamste uitkomstmaat beschouwd. Herval is op vlak van algemeen welbevinden en levenskwaliteit immers een sterk versturende factor.

Niettegenstaande alle resultaten statistisch significant waren in het voordeel van vroegtijdige interventies, zijn de gemiddelde effectgroottes, zowel voor categorische (NNT) als voor continue uitkomstmaten (SMD) eerder klein tot matig. Het feit dat de betrouwbaarheidsintervallen van de gepoolde resultaten breed zijn, wijst erop dat de resultaten van de verschillende studies ver uit elkaar liggen. Deze inconsistentie kan het gevolg zijn van een sterke klinische heterogeniteit tussen de studies. De auteurs deden een poging om deze heterogeniteit te exploreren maar subgroup- en meta-regressieanalyses leverden door het beperkte aantal studies en deelnemers weinig extra informatie op. Zo bleek het effect op symptoomverbetering sterker te zijn bij jonge mannen met meer symptoomlast bij de start van de studie. Anderzijds leidde de duur van onbehandelde psychose (variërend van mediaan 8 tot 74 weken) niet tot statistisch significant verschillende resultaten. Verder onderzoek zal moeten bepalen welke patiëntkarakteristieken, welke componenten van de behandeling, alsook hun duur en intensiteit, de grootte van het effect op korte en lange termijn bepalen. Mogelijks leveren vroegtijdige interventies met verlengde duur betere resultaten op. In 2 studies waarbij men de vroegtijdige interventie van 2 jaar met 3 jaar verlengde zag men, in vergelijking met de groep waarbij de interventie na 2 jaar gestopt werd, een verbetering op vlak van therapietrouw, samenwerking op het werk en patiënttevredenheid (7) alsook op vlak van symptoomremissie (8).

De geïncludeerde patiënten hadden een totale ziekteduur van gemiddeld 160 weken (meer dan 3 jaar) en de duur van onbehandelde psychose bedroeg gemiddeld 80 weken. De studiepopulatie komt dus ongeveer overeen met de klinische praktijk. Minder duidelijk is in hoeverre de gebruikelijke zorg in de

verschillende RCT's overeenkomt met de werkelijke praktijkvoering. De auteurs vragen zich ook terecht af of de positieve resultaten bereikt zullen worden bij patiënten die niet in een RCT geïncorporeerd zijn. Een observationele studie met 296 patiënten toonde na 10 jaar aan dat er bij een populatie psychotische patiënten tijdens een vroegtijdige interventie duidelijk minder suïcidepogingen en suïcides waren, alsook minder en kortere hospitalisaties. Een gestructureerde dagactiviteit werd tevens langer aangehouden, maar positieve effecten op symptomatologie, symptomatische remissie en functioneel herstel stonden minder prominent op de voorgrond (9). Een andere observationele studie met 120 patiënten toonde na een jaar behandeling met een vroegtijdige interventie substantieel betere resultaten op vlak van remissie, psychopathologische symptomen en globaal functioneren (10). Een beperktere duur van de onbehandelde psychose bleek in deze observationele studies echter geen predictor van een superieure behandeluitkomst te zijn. Tot slot dient ook nog vermeld te worden dat deze meta-analyse ons niet toelaat om het individuele effect van de verschillende componenten te bepalen.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een vroegtijdige multimodale interventie bij personen met een vroege psychose op vlak van klinisch relevante uitkomstmaten zoals stopzetting van behandeling, psychiatrische opname, school- en jobparticipatie, symptoomverbetering en globaal functioneren superieur is in vergelijking met gebruikelijke zorg. Het is niet duidelijk bij welke patiënten precies en voor welke componenten, met inbegrip van hun duur en intensiteit, de beste resultaten te verwachten zijn.

## **Voor de praktijk**

Psychose is een aandoening die veel jonge mensen treft. Psychose wordt echter vaak voorafgegaan door langdurige, specifieke prodromen zoals angst, depressie, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, apathie, concentratiestoornissen, slaapstoornissen, negatieve symptomen (gedragsveranderingen, zoals verminderde functionele mogelijkheden en afbreken van relaties) en positieve symptomen (zoals vervormde perceptie en achterdocht). Behandeling van deze prodromale symptomen kunnen het ontstaan van psychose vertragen of zelfs voorkomen en het risico op latere sociale uitsluiting verminderen. In een vroeg stadium kan het nodig zijn om verschillende psychofarmaca te combineren met psychosociale therapie (zoals psycho-educatie, cognitieve gedragstherapie, familiebijeenkomsten). Hiervoor is vaak samenwerking tussen primaire en gespecialiseerde zorg noodzakelijk (11). Deze studie toont aan dat het implementeren van vroegtijdige multimodale interventies, bestaande uit een correcte psychofarmacologische behandeling, in combinatie met psychosociale interventies, gecoördineerd door één behandelteam een belangrijke bijdrage kan leveren aan de deïstitutionalisering van personen met een ernstige mentale stoornis (12).

**Referenties** zie website