



WETENSCHAPPELIJK

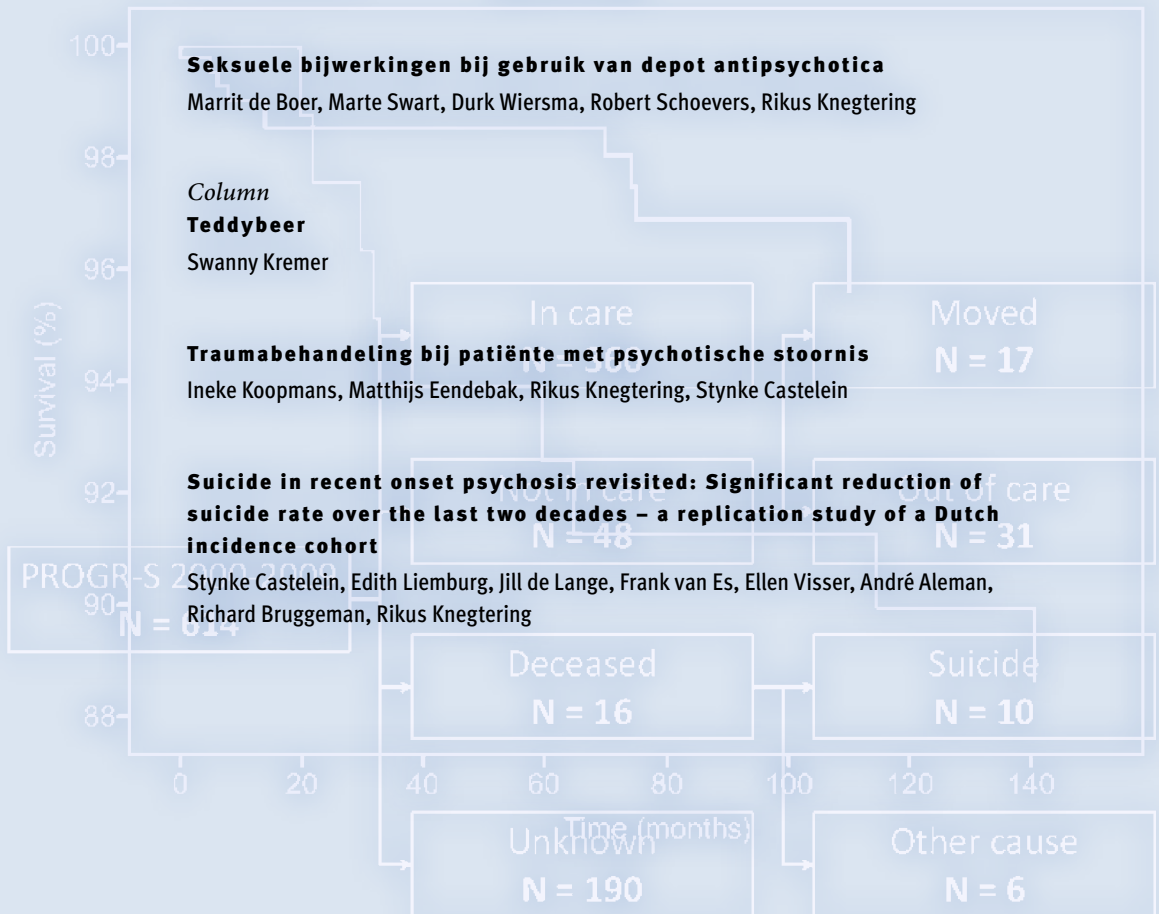
De PITSTOP suïcide studie: onderzoek naar het toepassen van de richtlijn diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag in de dagelijkse praktijk

Derek de Beurs

De relatie tussen lichamelijke fitheid en cognitie bij ouderen met en zonder dementie

Gerwin Blankevoort

Survival



Inhoud

2

Column

Teddybeer

Swanny Kremer

4

De PITSTOP suïcide studie: onderzoek naar het toepassen van de richtlijn diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag in de dagelijkse praktijk

Derek de Beurs

11

De relatie tussen lichamelijke fitheid en cognitie bij ouderen met en zonder dementie

Gerwin Blankevoort

19

Seksuele bijwerkingen bij gebruik van depot antipsychotica

Marrit de Boer, Marte Swart, Durk Wiersma,
Robert Schoevers, Rikus Knegtering

25

Traumabehandeling bij patiënte met psychotische stoornis

Ineke Koopmans, Matthijs Eendebak, Rikus Knegtering,
Stynke Castelein

30

Suicide in recent onset psychosis revisited: Significant reduction of suicide rate over the last two decades – a replication study of a Dutch incidence cohort

Stynke Castelein, Edith Liemburg, Jill de Lange, Frank van Es, Ellen Visser,
André Aleman, Richard Bruggeman, Rikus Knegtering

Teddybeer

Samen met een collega bevind ik mij in de kamer van een verslaafde prostituee. Langs de muren, op het kapotte linoleum, staan plastic tassen en vuilniszakken opgestapeld met daarin (naar alle waarschijnlijkheid) al haar aardse bezittingen. In een hoek ligt een stapel wasgoed.

Zij zit op het bed te roken, op een tafeltje staat een overvolle asbak.

Ze heeft geen zin om met ons te praten. Ze is boos en verdrietig tegelijk.

Ik kijk haar in haar ogen en zie tranen. Ik luister naar haar woorden en hoor boosheid.

Waarom ben ik dan het meeste geraakt door de teddybeer? Je weet wel, zo'n mooi klassiek beeld van een teddybeer die veel geknuffeld is. Hier en daar een beetje kaal. Het kopje steekt nog net boven een stapel tassen uit en kijkt mij aan. Hij loent een beetje.

Na het 'gesprek' loop ik samen met mijn collega naar de auto. We zijn wat bedeesd. Nu en dan doorbreken we de stilte. Ik zeg: 'Wat een uitzichtloosheid.' We lopen verder. Zij zegt: 'Het is net of ze in een vicieuze cirkel zit. Ze heeft geen leuk leven gehad en daarom ging ze aan de drugs. En om aan nieuwe drugs te komen moet ze weer geen leuke dingen doen.'

Hoe kun je daar nu aan ontkomen? Ik overpeins hardop: 'Waar is Richard Gere als je 'em nodig hebt? Die je à la Pretty Woman komt redden uit de misère?'

Er zijn vast wel prostituees die hun werk met plezier doen. Ook al kan ik mij daar niet zo goed in verplaatsen. Dat wil ik wel aannemen. En als een persoon uit 'vrije wil' kiest voor dit vak, waarom zou ik er dan moeilijk over doen? Maar het zit 'em bij deze mevrouw in die vrije wil. Ik geloof niet dat tippelen voor haar een vrije keuze is.

Al met al is het ons niet gelukt om met haar in gesprek te komen. Zij werd steeds bozer, zelfs dreigend. Wij probeerden om openingen voor gesprek te bieden. Het liep op niets uit.

Vooraf dacht ik nog dat het handig was om met twee vrouwen, en juist geen man(nen), naar dit gesprek te gaan. Misschien was dit wat dom. Als ik onszelf terugverplaats in haar kamer moet dit confronterend zijn geweest. Twee carrièrevrouwen, die goed zitten in woorden, kleren en status. Au, dat moet (ook al weer) pijn hebben gedaan.

Ik rijd mijn collega terug naar het werk waar haar auto staat. Het is kwart over vier. Mijn collega zegt: 'Ik denk dat ik niet meer naar mijn kamer ga. Ik kan mijn hoofd er toch niet bijhouden.' Ik laat mij makkelijk 'overhalen' en ga ook naar huis. Onderweg peins ik nog over de teddybeer na. Die staat gebrand op mijn netvlies.

Ben ik hier zo door geraakt omdat dit nog het enige zachte in haar leven is? Omdat het zo iets 'normaals' is in een verder (voor mij) vervreemdende omgeving?

Misschien is de relatie met haar teddybeer wel de meest waardevolle relatie die zij nu heeft. De teddybeer is veilig, die zou haar nooit pijn doen of uitbuiten.

Ik had graag mijn medemenselijkheid getoond. Haar oprechte aandacht willen geven, naar haar willen luisteren.

Maar onze relatie was te asymmetrisch. Een brug hebben we niet kunnen bouwen. Daarvoor is inspanning aan beide oevers nodig. En dat zat er niet in. Ik blijf achter met een gevoel van moedeloosheid, maar dat is waarschijnlijk een schim van wat zij ervaart.

Swanny Kremer

De PITSTOP suïcide studie: onderzoek naar het toepassen van de richtlijn diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag in de dagelijkse praktijk¹

Derek de Beurs

Inleiding

In mei 2012 is de multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag uitgekomen (van Hemert et al., 2012). De richtlijn is bedoeld voor psychiaters, psychologen, verpleegkundig specialisten, huisartsen en (sociaal) psychiatrisch verpleegkundigen en bevat concrete aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van suïcidale patiënten. De aanbevelingen zijn gebaseerd op het best beschikbare wetenschappelijke bewijs, aangevuld met de ervaringen van experts op het gebied van suïcidaal gedrag. De algemene principes bij de diagnostiek en behandeling zijn contact maken, betrekken van naasten, veiligheid en continuïteit van zorg.

PITSTOP suïcide

We weten dat de aanbevelingen uit richtlijnen niet direct leiden tot verbetering van de zorg (Grol and Wensing, 2006). Aanbevelingen moeten worden geïmplementeerd, in de praktijk worden gebracht. Om de richtlijn suïcidaal gedrag te implementeren in de Nederlandse Geestelijke Gezondheid Zorg (GGZ) hebben experts op het gebied van de richtlijn/suïcidepreventie een Train-de-Trainer programma met e-learning ondersteuning ontwikkeld. Deze training had de naam PITSTOP suïcide, wat stond voor Professionals in Training to STOP suïcide. Klinische en/of wetenschappelijke experts (masters) op het gebied van suïcidepreventie trainden senior hulpverleners (trainers) van afdelingen psychiatrie zodat zij in staat waren hun team te trainen (de trainees). De training gegeven door masters aan trainers duurde een dag en werd ondersteund met een e-learning module. Tijdens de eendaagse training werden de algemene principes van de richtlijn en de belangrijkste theoretische modellen uit de richtlijn behandeld (de Groot et al., 2015). Om de aanbevelingen toe te passen in de praktijk werd er gebruik gemaakt van rollenspellen. Alle deelnemers aan de training vormden een tweetal. In elk duo oefende een deelnemer (in dit geval een trainer in opleiding) een gesprek met een patiënt (gespeeld door de andere deelnemer/trainer in opleiding). De masters gaven de duo's feedback gebaseerd op de inhoud en aanbevelingen van de richtlijn. Hulpverleners werd gevraagd om een

¹ Dit artikel is een op verzoek van de redactie van GGZet Wetenschappelijk door Derek de Beurs herschreven samenvatting van zijn proefschrift. Derek promoveerde 25 maart 2015 aan de Vrije Universiteit van Amsterdam.

patiënt te spelen die ze daadwerkelijk in de praktijk tegen waren gekomen. Daardoor was het mogelijk de training aan verschillende afdelingen psychiatrie te geven. De inhoud van de rollenspellen werd namelijk bepaald door de hulpverlener zelf. De ondersteunende e-learning module bestond uit een opname van een training gegeven door verschillende masters, zodat de trainers alle elementen van de training nog eens rustig na konden kijken.

Na de training waren de trainers in staat om hun team te trainen. De training voor trainees was hetzelfde als de training die trainers zelf gevolgd hadden, en duurde ook één dag. De training voor trainees werd ook door een e-learning module ondersteund. Deze bevatte korte videofragmenten van patiënt-hulpverlener interactie, waarin de toepassing van de algemene principes van de richtlijn concreet werd gemaakt.

In mijn proefschrift hebben we de effectiviteit van dit Train-de-Trainer programma met e-learning ondersteuning onderzocht. We waren geïnteresseerd in effecten op verschillende niveaus: 1) de professional, 2) de patiënt en 3) de organisatie.

De professionals

We hebben gekeken of professionals zich na het volgen van de interventie meer aan de aanbevelingen van de richtlijn hielden, en of ze meer zelfvertrouwen en kennis omtrent suïcidaal gedrag lieten zien vergeleken met professionals die niet getraind waren. Onze hypothese was dat door het concreet maken van de aanbevelingen uit de richtlijn, de professional beter in staat zou zijn de richtlijn ook daadwerkelijk toe te passen in zijn dagelijkse praktijk.

De patiënt

Het uiteindelijke doel van een richtlijn is het verbeteren van de patiëntenzorg. Daarom vergeleken we de mate van suïcidale gedachten van patiënten die behandeld werden door getrainde professionals met de suïcidale gedachten van patiënten die behandeld werden door professionals uit de controleconditie. Wij gingen ervan uit dat patiënten die behandeld werden door professionals die getraind waren in de richtlijn zich beter behandeld zouden voelen op het gebied van suïcidale gedachten, en dat ze daarom een sneller herstel van suïcidale gedachten zouden laten zien. Ook hebben we de kosteneffectiviteit van de interventie in kaart gebracht. Dat wil zeggen, we keken of patiënten behandeld door getrainde professionals, als gevolg van de verbeterde zorg, ook daadwerkelijk minder zorg zouden gebruiken. Dus minder bezoeken bij de psychiater, sneller herstel naar werk etc.

De organisatie

Op organisatieniveau waren we geïnteresseerd in hoeverre onze interventie had geleid tot een verdere verspreiding van de richtlijn en tot algemene verbetering van de zorg voor suïcidale patiënten binnen een hele GGZ instelling. Onze hypothese was dat het trainen van professionals om zelf trainingen te geven, en het trainen van complete teams zou leiden tot een stevige impuls om de suïcidepreventie te verbeteren.

Vanuit het hele land konden GGZ instellingen afdelingen selecteren die behoefte hadden aan een training in vaardigheden op het gebied van de diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag. Afdelingen die qua patiënten op elkaar leken (bijvoorbeeld ambulante depressie afdelingen) werden aan elkaar gekoppeld en gerandomiseerd in de experimentele of de controle conditie. Uiteindelijk zijn 45 afdelingen verspreid over 10 instellingen gekoppeld en gerandomiseerd (de Beurs et al., 2013).

Effecten van PITSTOP op professionals

Drie maanden na het volgen van de training handelen verpleegkundigen significant meer volgens de aanbevelingen van de richtlijn. Alle professionals (psychiaters, psychologen en verpleegkundigen) lieten na drie maanden 10% meer zelfvertrouwen en kennis van suïcidaal gedrag zien (de Beurs et al., 2015b). Eerdere studies lieten zien dat 10% het maximale verschil is wat je mag verwachten van het trainen van gespecialiseerde professionals. De e-learning module die de eendaagse training van trainees ondersteunde werd goed ontvangen, en de trainees gaven aan dat ze na het volgen van de module meer vertrouwen hadden in de omgang met suïcidaal gedrag. Trainees die de e-learning module naast de eendaagse training volgden deden het niet beter op de uitkomstenmaten dan de deelnemers die alleen de eendaagse training volgden. Er waren veel ICT problemen, zoals het ontbreken van geluidskaarten, zodat de videofragmenten van de modules niet afgespeeld konden worden op de afdelingen, en de module thuis gevolgd moest worden.

Effecten van PITSTOP op patiënten

Aan ons onderzoek hebben 881 patiënten meegedaan. Daarvan hadden 567 patiënten suïcidale gedachten bij aanvang van het onderzoek. Als we de mate van suïcidale gedachten tijdens de nameting van de totale groep van patiënten die behandeld werden door een getraind team vergeleken met de suïcidale gedachten in de controlegroep, vonden we geen verschil. Alle patiënten, of ze nu behandeld werden door getrainde of niet-getrainde professionals lieten gemiddeld eenzelfde vermindering van suïcidale gedachten zien tijdens de nameting. Als we alleen keken naar patiënten met een diagnose depressie in combinatie met suïcidale gedachten vonden we wel een effect van onze interventie. Depressieve suïcidale patiënten die behandeld werden door een team van getrainde professionals lieten een significant snellere afname van suïcidale gedachten zien vergeleken met patiënten in de controle conditie (de Beurs et al., 2015c). We hebben ook gekeken of patiënten in de interventiegroep minder zorgkosten maakten vergeleken met de controlegroep. De interventie bleek niet kosteneffectief voor alle suïcidale patiënten. Voor de groep depressieve suïcidale patiënten vonden we dat onze interventie kosteneffectief is wanneer de maatschappij bereid is substantieel te investeren in de zorg voor suïcidale patiënten (de Beurs et al., 2015a).

Effecten PITSTOP op organisatieniveau

Nadat de trainingen waren beëindigd hebben we sleutelfiguren uit instellingen geïnterviewd. We vroegen hen naar hun ervaringen in het gebruik van het trainingsprogramma en wat voor effect de interventie heeft gehad op het verspreiden van de richtlijn en op het algemene beleid rondom suïcidaal gedrag binnen hun instelling. Sleutelfiguren in de instellingen rapporteerden dat de trainingen zeer

positief waren ontvangen. De effecten van de interventie op het niveau van de organisatie verschilden per instelling. Sommige sleutelfiguren meldden dat er geen verschillen waren opgetreden in het primaire zorgproces rond suïcidale patiënten. Andere sleutelfiguren rapporteerden wel veranderingen in de dagelijkse praktijk, zoals een betere registratie van suïcidaal gedrag, en de verwijdering van non-suïcide contracten. Enkele sleutelfiguren verklaarden dat de professionals meer alert zijn op suïcidaal gedrag en dat er meer aandacht is voor suïcidaliteit tijdens transitie momenten. De interventie had het taboe rond suïcidaal gedrag verminderd, en de hulpverleners hadden mede dankzij de interventie een gemeenschappelijk jargon ontwikkeld om suïcidaal gedrag van patiënten te bespreken.

Bespreking van de belangrijkste bevindingen

Na het onderzoek kunnen we concluderen dat een Train-de-Trainer programma met e-learning ondersteuning goed wordt ontvangen door professionals en een methode is die zich gemakkelijk laat verspreiden. Vooral de concrete handvatten om de aanbevelingen van de richtlijn toe te passen in de praktijk werden gewaardeerd. Zonder richtlijnimplementatie vonden we geen verschil in gedrag. De helft van de deelnemers in de controle conditie had nog nooit van de richtlijn gehoord.

Wij vonden een effect op het niveau van de individuele hulpverlener, maar niet op teamniveau. Dit betekent dat de interventie wel leidde tot verbetering van individuele vaardigheden, maar dat het niet leidde tot verbetering van zorg op teamniveau. Wij adviseren dan ook om de interventie op dit gebied aan te passen, bijvoorbeeld door in de rollenspellen aandacht te besteden aan het functioneren van het team ten aanzien van de omgang met suïcidale patiënten.

We vonden een effect van onze interventie bij de grootste groep suïcidale patiënten binnen onze studie, de groep met de diagnose depressie. We vonden geen effect bij de andere patiëntengroepen. Waarschijnlijk heeft de huidige focus van de interventie vooral impact op de suïcidaliteit van depressieve patiënten, en is er voor bijvoorbeeld borderline patiënten een andere focus nodig.

De interventie is niet kosteneffectief gebleken. Een mogelijke verklaring daarvoor is dat onze nameting te snel volgde op de eerste meting. De effecten van een interventie op het gebied van kosten laten zich mogelijk pas na enkele jaren zien. Ook is het van belang te beseffen dat we voor de kostenmetingen alleen hebben gekeken naar de kosten gemaakt door de patiënt. We hebben de kosten voor naasten niet meegenomen, terwijl uit onderzoek blijkt dat deze kosten juist heel hoog zijn. Een nieuwe studie die de patiënten over een langere periode volgt, en waarin de kosten van naasten worden meegenomen, kan uitwijzen of de interventie kosteneffectief is op de langere termijn.

De betrokken instellingen gaven aan dat de interventie zeer welkom is om de richtlijn te implementeren. Ze gaven aan dat het een belangrijke eerste stap is, maar dat er meer nodig is om de aanbevelingen van de richtlijn volledig te integreren in de dagelijkse zorg voor patiënten. Zo is er behoefte aan advies over de structurele registratie van suïcidale gedachten en blijkt het lastig om met “ketenpartners” (huisartsen, ziekenhuizen) goede afspraken te maken over continuïteit van zorg.

Verdere verspreiding

Een belangrijke vraag is wat er gebeurt met de interventie nu de PITSTOP studie is afgerond. Zoals in veel implementatiestudies vonden we effecten op de korte termijn, maar is er nog weinig bekend over de effecten op de lange termijn. De richtlijn suïcidaal gedrag beveelt aan om professionals regelmatig in vaardigheden ten aanzien van suïcidepreventie te trainen. We vroegen sleutelfiguren van instellingen die mee hadden gedaan aan de studie over de verdere verspreiding van de richtlijn. De meeste instellingen hadden de ambitie om na de PITSTOP studie nog meer teams te trainen met hun eigen trainers. Echter, “tussen droom en daad staan wetten in de weg, en praktische bezwaren”. Sommige afdelingen kregen niet de steun van de raad van bestuur om de training verder uit te rollen, anderen moesten externe trainers inhuren omdat de getrainde collega's het te druk hadden om zelf collega's te trainen. De belangrijkste belemmeringen voor het trainen van volledige teams zijn het productieverlies en de logistieke problemen bij het vinden van personeel om het team dat getraind wordt te vervangen.

Ondanks alle belemmeringen zijn aan het einde van 2014 meer dan 5500 professionals opgeleid volgens onze methode. Belangrijk is dat 113online, het expertisecentrum voor suïcidepreventie in Nederland, de coördinatie van PITSTOP training na de studie gaat verzorgen. ZonMw en 113online hebben ook middelen beschikbaar gesteld om de bevindingen van het onderzoek te verwerken in PITSTOP 2.0. In PITSTOP 2.0 is er meer aandacht voor: het groepsproces rondom suïcidaal gedrag, het veiligheidsplan, de structuurdiagnose en chronische suïcidaliteit. Daarnaast is de e-learning module nu beschikbaar voor meer dan 30.000 GGZ professionals die lid zijn van de zogenaamde GGZ-Ecademy (een e-learning organisatie voor de GGZ). Uitgever Bohn, Stafleu en Van Loghum biedt een aangepaste versie van onze module aan zelfstandige hulpverleners aan. Deze initiatieven zorgen ervoor dat onze interventie na het onderzoek wordt gebruikt om de kennis uit de richtlijn te verspreiden. De continuïteit van implementatie-activiteiten nadat een onderzoek is beëindigd, is een belangrijk doel van het programma Doelmatigheid van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw), dat de huidige studie heeft gefinancierd. Dit doel lijkt in dit onderzoek gehaald te zijn.

Beter meten

Naast het trainen van professionals is ook tijd besteed aan het verbeteren van de meetinstrumenten die suïcidale gedachten meten. Vragenlijsten in de zorg worden als belastend ervaren. Vaak wordt suïcidaal gedrag niet uitgevraagd, omdat er zoveel andere onderwerpen zoals depressie en algemene gezondheid worden uitgevraagd. In het laatste deel van het proefschrift werden moderne statistische technieken toegepast om te kijken of het mogelijk was om de Beck Vragenlijst naar Suïcidale Gedachten, een van de meest gebruikte vragenlijsten om suïcidale gedachten te meten, in te korten. Een computer adaptieve test simulatie toonde aan dat, om te bepalen of iemand een verhoogd suïciderisico heeft, gemiddeld 4 vragen in plaats van alle 19 vragen voldoende waren (de Beurs et al., 2014).

Een ander probleem met vragenlijsten is dat de patiënten bij de tweede meting een ander idee over suïcidaliteit kunnen hebben dan tijdens de eerste meting. Door de behandeling tussen de twee metingen hebben ze bijvoorbeeld veel geleerd over suïcidaal gedrag zodat de vragen uit de vragenlijst daarom anders werden opgevat dan bij de eerste keer invullen. Door middel van confirmatieve factoranalyses analyseerde ik of de verschillen tussen twee metingen worden verklaard door een werkelijke vermindering van suïcidaal gedrag of door een veranderde opvatting van het construct suïcidaal gedrag. De analyses lieten zien dat er geen meetinvariantie optreedt tussen de metingen en dat de verschillen tussen twee metingen dus kunnen worden gezien als echte verschillen in suïcidaal gedrag (de Beurs et al., 2015d).

Meer informatie over trainingen voor GGZ medewerkers kunt u vinden via <http://trainingen.113.nl/>

Meer informatie over de e-learning module kunt u vinden via ggzacademy.nl.

Meer informatie over de studie en de resultaten kunt u vinden via pitstopsuicide.nl

Reference List

- de Beurs, D.P., Bosmans, J.E., de Groot, M.H., de Keijser, J., van Duijn, E., de Winter, R.F., Kerkhof, A.J., (2015a). Training mental health professionals in suicide practice guideline adherence: Cost-effectiveness analysis alongside a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders* 186, 203-210.
- de Beurs, D.P., de Groot, M.H., de Keijser, J., Mokkenstorm, J., van Duijn, E., de Winter, R.F., Kerkhof, A.J., (2015b). The effect of an e-learning supported Train-the-Trainer programme on implementation of suicide guidelines in mental health care. *Journal of affective disorders* 175, 446-453.
- de Beurs, D.P., de Groot, M.H., de Keijser, J., van Duijn, E., de Winter, R., Kerkhof, A.J.F.M., (2015c). Do patients benefit from the training of mental health professionals in suicide practice guidelines? A cluster randomized trial. *British Journal of Psychiatry in Press*.
- de Beurs, D.P., de Groot, M.H., de Keijser, J., Verwey, B., Mokkenstorm, J., Twisk, J.W., van Duijn, E., van Hemert, A.M., Verlinde, L., Spijker10, J., (2013). Improving the application of a practice guideline for the assessment and treatment of suicidal behavior by training the full staff of psychiatric departments via an e-learning supported Train-the-Trainer program: study protocol for a randomized controlled BMC trials. *Trials* 2013, 14:9.
- de Beurs, D.P., de Vries, A.L., de Groot, M.H., de Keijser, J., Kerkhof, A.J., (2014). Applying Computer Adaptive Testing to Optimize Online Assessment of Suicidal Behavior: A Simulation Study. *Journal of Medical Internet Research* 16, e207.
- de Beurs, D.P., Fokkema, M., de Groot, M.H., de Keijser, J., Kerkhof, A.J., (2015d). Longitudinal measurement invariance of the Beck Scale for Suicide Ideation. *Psychiatry research* 225, 368-373.
- de Groot, M., de Beurs, D.P., de Keijser, J., Kerkhof, A.F., (2015). An e-learning supported Train-the-Trainer program to implement a suicide practice guideline. Rationale, content and dissemination in Dutch mental health care. *Internet Interventions*.

- Grol, R.P.T.M., Wensing, M.J.P., (2006). *Implementatie: Effectieve verbetering van de patiëntenzorg*. Elsevier gezondheidszorg.
- van Hemert, A.M., Kerkhof, A.F.J.M., de Keijser, J., Verwey, B., (2012). *Multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag*. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie/Nederlands Instituut voor Psychologen/Trimbos-instituut; Utrecht.

De relatie tussen lichamelijke fitheid en cognitie bij ouderen met en zonder dementie¹

Gerwin Blankevoort

Samenvatting

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen fysieke fitheid en cognitieve functies bij ouderen zonder dementie. Bij ouderen met dementie is er veel minder bekend over deze relatie. In het algemeen wordt aangenomen dat een verbetering van het fysieke functioneren een voorwaarde is voor een verbetering in de cognitieve functies. Echter, we weten niet hoe we fysieke fitheid het beste kunnen verbeteren bij ouderen met dementie. Ook weten we niet of we fysieke fitheid betrouwbaar kunnen meten bij deze groep. Uit onze systematische review blijkt dat ook bij ouderen met dementie fysieke fitheid goed trainbaar is, zelfs bij dementie in een vergevorderd stadium. Ook blijkt uit ons onderzoek dat deze fysieke functies op groepsniveau betrouwbaar gemeten kunnen worden. Vervolgens is gebleken dat bij cognitief gezonde ouderen, kracht, loopvermogen en balans een significante relatie hadden met cognitief functioneren, waarbij de relatie tussen cognitief functioneren en loopvermogen en balans sterker was bij mannen dan bij vrouwen. Bij ouderen met dementie blijkt dat loopsnelheid significant gecorreleerd is met algeheel cognitief functioneren en niet met specifieke domeinen van dat cognitief functioneren (bijv. geheugen en planning). Het lijkt er op dat bij ouderen met en zonder dementie loopsnelheid een indicatie kan zijn voor de kwaliteit van hun brein.

Trefwoorden: bewegen, dementia, cognitie, loopsnelheid, executieve functies, geheugen

Inleiding

In Nederland worden we steeds ouder. Hoge leeftijd is de grootste risicofactor voor het ontwikkelen van dementie (Ferri, et al., 2005). Dementie is een verzamelnaam voor meerdere symptomen, waarbij er sprake is van een progressieve achteruitgang van verschillende hersenfuncties. De meest voorkomende vorm van dementie is de ziekte van Alzheimer. Volgens Alzheimer Nederland heeft de vergrijzing tot gevolg dat het aantal mensen met dementie verdubbelt tot een half miljoen in 2040 (Alzheimer Nederland, 2013). Vanuit verschillende wetenschappelijke disciplines

1 Dit artikel is gebaseerd op zowel het proefschrift *Physical performance & cognition in older adults with and without dementia*, waarop C.G. Blankevoort promoveerde aan de Rijksuniversiteit Groningen, Centrum voor Bewegingswetenschappen, Medische faculteit, 11 februari 2015 als op het artikel *De relatie tussen lichamelijke fitheid en cognitie bij ouderen met en zonder dementie*, Christiaan Blankevoort, *Neuropraxis*, 2015:4: 95-100.

wordt getracht een manier te vinden om dementie te voorkomen of te vertragen. Inactiviteit wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie als één van de grootste beïnvloedbare risico's op het ontwikkelen van dementie genoemd (World Health Organization, 2012). Op grond daarvan kijken wij naar de relatie tussen lichamelijk en cognitief functioneren bij ouderen met en zonder dementie.

Het is bekend dat bij cognitief gezonde sedentaire ouderen bepaalde hersenfuncties verbeteren na een bewegingsinterventie (Kramer et al., 1999). Met name de executieve functies, zoals plannen, initiatief nemen en inhibitie laten een verbetering zien en juist die executieve functies zijn naast een goed geheugen belangrijk voor het dagelijks functioneren (Gaugler et al., 2007; Voelcker-Rehage et al., 2011). Simpel ogende activiteiten zoals stofzuigen, boodschappen doen en eten koken, worden een stuk moeilijker als er problemen met het geheugen en de executieve functies zijn (Gaugler et al., 2007). Voor deze dagelijkse activiteiten zijn echter niet alleen de cognitieve functies van belang, maar ook de fysieke functies want iemand moet deze activiteiten ook kunnen uitvoeren. Het dementieproces heeft niet alleen een negatief effect op de cognitieve functies, maar ook op het fysiek functioneren zoals (het verlies van) kracht, loopvermogen en balans (Tolea et al., 2015). Op basis van de kennis dat ouderen met dementie zowel fysiek als cognitief achteruitgaan en dat het cognitief functioneren bij ouderen zonder dementie verbetert na een bewegingsinterventie, zijn er enkele bewegingsinterventies uitgevoerd bij ouderen met dementie (Bossers et al., 2013; Eggermont et al., 2009). Helaas laten deze interventiestudies geen eenduidig beeld zien. Argumenten voor het achterwege blijven van een positief resultaat zijn onder andere de kwetsbaarheid van ouderen met dementie, de geringe belastbaarheid van deze groep en de heterogeniteit van de groep, bijvoorbeeld in leeftijd, samenstelling, woonsituatie en stadium van dementie. Een aanname is dat cognitieve verbetering pas plaats kan vinden als er fysiek een verbetering heeft plaatsgevonden (Eggermont et al., 2009).

Het verbeteren van lichamelijke fitheid bij ouderen met dementie

Allereerst hebben we onderzocht hoe fysieke functies het best kunnen worden verbeterd bij ouderen met dementie. Uit onze systematische review blijkt dat de fysieke functies na een bewegingsinterventie inderdaad kunnen verbeteren (zie Tabel 1; Blankevoort et al., 2010). Belangrijk is ook dat uit geen enkele van de gevonden studies blijkt dat de bewegingsinterventies negatieve gevolgen hebben voor de patiënt. Interventies die bestonden uit een combinatie van het trainen van uithoudingsvermogen, balans, kracht en mobiliteitstraining lieten de meeste vooruitgang zien. Het blijkt belangrijk dat een interventie ten minste een redelijke intensiteit heeft. De effecten bij laag intensieve activiteiten, zoals rustig lopen, waren kleiner dan bij interventies met een hogere intensiteit (zweten). Eveneens heeft de lengte van het programma – de duur van iedere afzonderlijke sessie en de frequentie per week – een belangrijke invloed op de geboekte vooruitgang van het fysiek functioneren. Onze aanbeveling is daarom dat bewegingsinterventies minimaal drie maanden moeten duren, met in ieder geval drie matig-intensieve sessies (licht zweten) per week van 45–60 minuten per sessie. Idealiter maken bewegingsinterventies deel uit van de reguliere zorg.

Tabel 1

Literatuur review. Gemiddelde effectgrootte en methodologische kwaliteit.

uitkomstmaten	aantal studies	effect size Cohen's d (range)	methodologische kwaliteit ¹ (range)
loopsnelheid (normaal)	6	0,29 (-0,11-0,50)	18,8 (9-23)
loopsnelheid (snel)	2	0,14 (0,10-0,19)	12,1 (9-15)
uithoudingsvermogen	5	1,08 (0,31-3,79)	12,7 (4-17)
functionele mobiliteit	6	0,28 (-0,25-2,37)	18,2 (9-23)
beenkracht	7	0,85 (-0,04-3,14)	13,3 (4-17)
balans	5	1,76 (-0,24-3,59)	12,1 (9-17)
ADL	4	0,68 (0,11-5,06)	20,5 (14-23)

¹ Scores gebaseerd op Downs en Black, theoretische range 0 (laagste kwaliteit) tot 26 (hoogste kwaliteit). ADL: activiteiten van het dagelijks leven.

De betrouwbaarheid van meetinstrumenten om fysiek functioneren te meten bij ouderen met dementie

Om zeker te weten of de fysieke functies betrouwbaar gemeten kunnen worden en of deze waarden ook iets kunnen zeggen over het functioneren van een individuele patiënt met dementie, hebben we een betrouwbaarheidsonderzoek uitgevoerd (Blankevoort et al., 2013). Hierbij zijn zes regelmatig gebruikte meetinstrumenten gekozen, te weten: de 6-Meter looptest, de Timed Up and Go (TUG) test, de Frailty and Injuries: Cooperative studies of interventions Techniques 4 test (FICSIT-4), de *Figure of Eight test*, de *Sit to Stand test* en de Knijpkrachttest. Bij de 6-Meter looptest moet de patiënt in eigen tempo zes meter lopen, waarna uit de looptijd vervolgens de loopsnelheid wordt berekend (m/s). Bij de TUG-test wordt de tijd gemeten die een patiënt nodig heeft om op te staan uit een stoel, drie meter te lopen, om te draaien, terug te lopen en weer in de stoel te gaan zitten. Deze test geeft een indicatie van de functionele mobiliteit. De FICSIT-4 test meet de balanshandhaving van een patiënt door middel van steeds moeilijker wordende balansoefeningen. De Figure-of-Eight test meet de dynamische balans door de patiënt twee keer een achtfiguur te laten lopen (looptraject 10 cm breed). Hoe sneller de patiënt loopt en hoe minder fouten hij maakt (naast het looptraject stappen) hoe beter de balans is. Bij de Knijpkrachttest wordt gemeten hoe hard iemand kan knijpen (in kilogrammen). De Sit to Stand test geeft een indicatie van de kracht in de (boven) benen, doordat de patiënt binnen 30 seconden zo vaak mogelijk moet gaan zitten en weer staan. Uit onze betrouwbaarheidsanalyses blijkt dat alle genoemde testen gebruikt kunnen worden om verschillen tussen groepen vast te stellen, maar dat ze niet sensitief genoeg zijn om veranderingen per individu te bepalen. Een individu moet, wil hij buiten de 'meetfout' van de gekozen test zitten, dermate veel verbeteren of verslechteren dat dit bijna niet voor zal komen. Maar ook kunnen mogelijk betekenisvolle verbeteringen gemist worden doordat de testen niet gevoelig genoeg zijn om deze als zodanig te kunnen interpreteren. Voor het vergelijken van groepen geldt deze beperking niet.

De relatie tussen lichamelijke fitheid en cognitie bij cognitief gezonde ouderen

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen fysieke en cognitieve functies. In deze onderzoeken is er sprake van grote variabiliteit met betrekking tot de gekozen domeinen, hoe deze domeinen gemeten worden en welke analyses er gebruikt worden (Miller et al., 2012). Het is op dit moment nog niet bekend of de relatie tussen lichamenlijk en cognitief functioneren afhankelijk is van specifieke domeinen (bijvoorbeeld geheugen, aandacht, planning in relatie tot uithoudingsvermogen, balans en kracht) en of deze relatie beïnvloed wordt door leeftijd of geslacht. In ons onderzoek hebben we in eerste instantie geprobeerd te bepalen wat de sterkste fysieke voorspellers zijn van cognitief functioneren bij cognitief gezonde ouderen en of deze voorspellers worden beïnvloed door de beschreven variabelen (zie Tabel 2 voor de kenmerken van deze deelnemers; Blankevoort et al., 2013).

Tabel 2

Kenmerken van de groep cognitief gezonde deelnemers.

	mannen	vrouwen	π -waarde voor verschil tussen groepen
N	98	122	
leeftijd: gemiddelde (SD)	74,4 (5,57)	73,7 (5,61)	0,34
leeftijd: range (jaar)	65-89	65-92	
opleiding: gemiddelde (SD)	4,30 (1,51)	3,94 (1,45)	0,08
lagere school of minder	14,3%	19,7%	
geen hogere opleiding afgerond	61,2%	66,4%	
afgerond hbo of hoger	24,5%	13,9%	
inkomen: gemiddelde (SD) ^a	2,72 (0,58)	2,31 (0,80)	0,03
beneden gemiddeld	6,1%	17,2%	
gemiddeld	13,3%	21,3%	
boven gemiddeld	71,4%	41,8%	
loophulpmiddelen: (N)	6	20	0,01
aantal medische condities: gem. (SD)	1,06 (1,03)	1,45 (1,28)	0,02
aantal medische condities: range	0-5	0-7	

* Beneden gemiddeld is gescoord als 1, gemiddeld als 2 en bovengemiddeld als 3. Aantal medische condities is de som van de ICD-10-scores van de deelnemers.

Onze analyses betreffen fysieke functies, zoals kracht (een gecombineerde score van beenkracht en knijpkracht), balans, reikwijdte (*functional reach*) en loopvermogen (gecombineerde score van loopsnelheid en uithoudingsvermogen gemeten met de zes minuten wandeltest) en een aantal cognitieve functies, waaronder geheugen, executieve functies en meer globale maten voor cognitief functioneren. Uit de resultaten blijkt dat kracht en loopvermogen significante voorspellers zijn van cognitief functioneren bij mannen en vrouwen (zie Tabel 3). Daarbij blijkt dat

loopvermogen bij mannen een sterkere voorspeller is van cognitief functioneren dan bij vrouwen. Balans is alleen een significante voorspeller van cognitief functioneren bij mannen. Binnen deze onderzoekspopulatie bleek leeftijd geen effect te hebben op de relatie tussen fysiek en cognitief functioneren, ofwel, de relatie tussen fysiek en cognitief functioneren verschilt niet tussen 75- en 85-jarigen (mogelijk speelt hier 'survival of the fittest' een rol). Uit onze resultaten blijkt ook dat de relaties tussen fysiek en cognitief functioneren meer een globale werking hebben dan een domeinspecifieke (er is bijvoorbeeld alleen een relatie met het geheugen en niet met het executief functioneren).

Tabel 3

Lineair Mixed Effects Regressiemodel: voorspellers cognitief functioneren bij ouderen zonder dementie

fixed effects	coëfficiënt	standaardfout	t-waarde	p-waarde
(intercept op regressielijn)	0,0995	0,0443	2,245	< 0,05
leeftijd	-0,1517	0,0381	-3,980	< 0,01
opleiding	0,2113	0,0334	6,333	< 0,01
mannelijk geslacht	-0,2300	0,0668	-3,444	< 0,01
kracht*	0,0718	0,0390	1,842	< 0,05
Balans*vrouw	0,0615	0,0466	1,320	0,09
Balans*man	0,1641	0,0517	3,172	< 0,01
Loopvermogen*vrouw	0,0924	0,0484	1,909	< 0,05
Loopvermogen*man	0,2489	0,0593	4,195	< 0,01

* De scores van de mannen zijn genormaliseerd, zodat deze vergeleken kunnen worden met de scores van de vrouwen.

De relatie tussen fysieke fitheid en cognitie bij ouderen met dementie

Juist ouderen met dementie zijn extra kwetsbaar voor een achteruitgang in fysiek en cognitief functioneren. Bij cognitief gezonde ouderen wordt veelvuldig gekeken naar de relatie tussen loopsnelheid en cognitief functioneren. Deze relatie is bij ouderen met dementie zeer beperkt onderzocht (Bruce-Keller et al., 2012). Daarom hebben wij de relatie tussen loopsnelheid, geheugen en executieve functies onderzocht bij zowel ouderen met en zonder een dementie (zie Tabel 4; Blankevoort et al., 2013; Blankevoort CG, 2014). Uit de resultaten blijkt dat loopsnelheid een significante voorspeller is van de score op alle cognitieve taken bij zowel ouderen met als zonder dementie. Het voorspellende effect van loopsnelheid lijkt niet te verschillen tussen deze twee groepen, en verschilt ook niet significant voor de verschillende cognitieve functies (zie Tabel 5). Het lijkt erop dat loopsnelheid een indicator is van algeheel cognitief functioneren; mogelijk dat loopsnelheid ons inzicht geeft in de kwaliteit van ons brein. Op basis van deze bevindingen concluderen we dat een van de doelen van een bewegingsinterventie zou moeten zijn de loopsnelheid te verhogen. Daarmee wordt mogelijk bereikt dat bij een deel van deze ouderen de cognitieve functie wordt behouden of de achteruitgang wordt vertraagd.

Tabel 4

Kenmerken van deelnemers en statistische gegevens van de testcores van mensen met dementie en cognitief gezonde controles.

	dementie n = 116 gemiddelde (SD)	controles n = 90 gemiddelde (SD)	groepsverschil p-waarde
leeftijd	84,18 (6,15)	82,2 (6,54)	0,027
geslacht	29,3 % ♂	33,0% ♂	0,538
opleiding	3,50 (1,39)	4,28 (1,32)	< 0,001
comorbiditeit	1,48 (1,53)	1,21 (1,50)	0,897
loophulpmiddelen	36,2%	22,2%	0,027
GDS	5,59 (4,68)	6,82 (5,36)	0,079
MMSE Cognitieve screening	19,16 (3,45)	28,49 (1,03)	< 0,001
verbaal geheugen:			
geheugen direct 8WT	16,60 (6,29)	29,39 (5,50)	< 0,001
geheugen uitgesteld 8WT	0,65 (1,51)	4,49 (2,39)	< 0,001
geheugen herkenning 8WT	11,41 (3,17)	15,17 (1,47)	< 0,001
visueel geheugen:			
RBMT Gezichten	5,06 (3,22)	9,08 (1,56)	< 0,001
RBMT Plaatjes	12,10 (7,24)	19,77 (0,82)	< 0,001
werkgeheugen:			
cijferreeksen achteruit	5,34 (2,44)	7,84 (2,61)	< 0,001
executieve functies:			
Fluency dieren	9,31 (4,17)	18,94 (4,94)	< 0,001
Fluency beroepen	6,44 (3,30)	15,17 (4,53)	< 0,001
Set-shifting	10,88 (3,93)	15,08 (4,24)	< 0,001
Planning	5,08 (3,40)	8,86 (4,96)	< 0,001
loopsnelheid (6MWT m/s)	0,74 (0,24)	0,93 (0,34)	< 0,001

GDS: Geriatrische depressieschaal; MMSE: Mini-Mental State Examination; 8WT: Acht woorden test; RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test; 6MWT: 6-Meter wandeltest.

Tabel 5

Lineair Mixed-Effects Regressiemodel: voorspellers van cognitief functioneren bij ouderen met en zonder dementie

fixed effects	coëfficiënt	standaard- fout	t-waarde	p-waarde (bij benadering)
intercept	-0,44208	0,03904	-11,325	< 0,001
opleiding	0,13202	0,02933	4,502	< 0,001
controles	1,01330	0,06171	16,421	< 0,001
loopsnelheid*	0,15746	0,02965	5,310	< 0,001

* Loopsnelheid is genormaliseerd voor geslacht.

Implicaties voor het werkveld

Ouderen met dementie in het verpleeghuis zouden tenminste drie keer per week bewegingsactiviteiten moeten hebben met een matige (licht zweten) intensiteit gedurende 45–60 minuten.

Lichamelijke interventies die tot doel hebben lichamelijk en cognitief functioneren te verbeteren, moeten een geïntegreerd aanbod hebben van aerobe training, krachttraining en balanstreining, waarbij een verbetering van deze variabelen een voorwaarde is om de loopsnelheid, die een voorspellende waarde voor cognitief functioneren is, te vergroten.

Lichamelijke activiteit zou onderdeel moeten uitmaken van elk individueel behandelplan van ouderen met een dementie.

Op grond van de nieuwe wetgeving, die ouderen verplicht zo lang mogelijk thuis te wonen, is het van bijzonder groot belang dat interventies gericht zijn op cognitief en lichamelijk functioneren, omdat deze interventies essentieel zijn voor het zelfstandig functioneren. Bewegingsinterventies moeten hier een belangrijke plaats in krijgen.

Literatuur

- Alzheimer Nederland (2013). Cijfers en feiten over dementie. http://www.alzheimer-nederland.nl/media/840711/factsheet_dementie_algemeen_-_publiekversie_03-02-2015.pdf.
- Blankevoort CG (2014). Physical performance and cognition in older adults with and without dementia. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, The Netherlands. Beschikbaar op internet <http://irs.ub.rug.nl/ppn/387643788>.
- Blankevoort CG, van Heuvelen MJG, Boersma F, Luning H, de Jong J, Scherder EJA (2010). Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 30:392-402.
- Blankevoort CG, van Heuvelen MJG, Scherder EJA (2013). Reliability of six physical performance tests in older people with dementia. *Physical Therapy* 93:69-78.
- Blankevoort CG, Scherder EJA, Wieling MB, Hortobagyi T, Brouwer WH, Geuze RH, van Heuvelen MJG (2013). Physical predictors of cognitive performance in healthy older adults: a cross-sectional analysis. *PloS one*. 2013;8:e70799.
- Bossers WJ, Scherder EJ, Boersma F, Hortobagyi T, Van der Woude LH, van Heuvelen MJG (2013). Feasibility of a combined aerobic and strength training program and its effects on cognitive and physical function in institutionalized dementia patients. A pilot study. *PloS one*. 2013;9:e97577
- Bruce-Keller AJ, Brouillette RM, Tudor-Locke C, Foil HC, Gahan WP, Nye DM, Guillory L, and Keller JN (2012). Relationship between cognitive domains, physical performance, and gait in elderly and demented subjects. *Journal of Alzheimer's disease JAD*, 30(4):899-908.
- Eggermont LH, Swaab DF, Hol EM, Scherder EJ (2009). Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80:802-804.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K,

- Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503):2112-7.
- Gaugler JE, Duval S, Anderson KA, Kane RL (2007). Predicting nursing home admission in the U.S: a meta-analysis. *BMC Geriatrics* 7:13.
 - Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 400(6743):418-9.
 - Miller DI, Taler V, Davidson PS, Messier C (2012). Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of aging* 33(3)622.e29-622.e43.
 - Tolea MI, Morris JC, Galvin JE (2015). Longitudinal associations between physical and cognitive performance among community-dwelling older adults. 13:10(4):e0122878. doi: 10.1371.
 - Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM (2011). Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience* 5:26-32.
 - World Health Organization (2012). Dementia, a public health priority.

Seksuele bijwerkingen bij gebruik van depot antipsychotica

Marrit de Boer, Marte Swart, Durk Wiersma, Robert Schoevers, Rikus Knegtering

Inleiding

In de behandeling van schizofrenie en andere psychosen speelt behandeling met antipsychotica een belangrijke rol. Door antipsychotica nemen onrust, angst, verwardheid, wanen en hallucinaties af, maar deze middelen hebben ook ongewenste effecten, waaronder seksuele bijwerkingen. Omdat mensen antipsychotica vaak jaren moeten gebruiken is het van belang dat ongewenste effecten van antipsychotica tot een minimum worden beperkt.

De interesse in seks verschilt bij de meeste patiënten met schizofrenie weinig van mensen in de algemene bevolking. Het seksueel functioneren van patiënten met schizofrenie wordt echter vaak belemmerd door een aantal factoren, zoals de symptomen van de ziekte, antipsychotica, lichamelijke gezondheid of institutionalisering (Aizenberg et al., 1995; Dickson and Glazer, 1999).

Patiënten rapporteren in 16% tot 60% van de gevallen problemen in het seksueel functioneren die gerelateerd zijn aan het gebruik van antipsychotica (Serretti and Chiesa, 2011). De kans op seksuele bijwerkingen verschilt per antipsychoticum. Hoewel de gevoeligheid voor seksuele bijwerkingen per individuele patiënt kan verschillen, spelen de farmacologische verschillen tussen antipsychotica een belangrijke rol, vooral de mate van dopamine antagonisme en mogelijk ook de mate van prolactine verhoging (Knegtering et al., 2008; de Boer et al., 2011).

De seksuele bijwerking die het vaakst wordt gerapporteerd is afgenomen seksueel verlangen. Andere bijwerkingen zijn opwindingsproblemen (erectieproblemen bij mannen en afgenomen vaginale vochtigheid bij vrouwen), orgasme problemen en een afgenomen hoeveelheid sperma bij de ejaculatie.

Naast orale antipsychotica zijn ook depot antipsychotica beschikbaar. Deze worden toegediend middels een injectie en werken langer dan orale antipsychotica. Bij patiënten die depot antipsychotica gebruiken was voor start van het depot antipsychoticum vaak sprake van therapieontrouw, negatieve ideeën over het gebruik van medicatie, gebruik van verslavende middelen en weinig ziekte-inzicht (Kelin et al., 2010).

Hoe vaak seksuele disfunctie voorkomt bij gebruik van depot antipsychotica is nauwelijks onderzocht (Aizenberg et al., 1995; Plevin et al., 2007; Novick et al., 2009; Montejo et al., 2010). De meeste studies over dit onderwerp betroffen relatief weinig mensen (n=51, n=13, n=119 en n=22, respectievelijk). Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan. In de meeste studies waren de patiënten die depot antipsychotica gebruikten een klein deel van de totale groep patiënten die werd onderzocht (Aizenberg et al., 1995; Novick et al., 2009; Montejo et al., 2010). In de grootste studie werd geen specifieke vragenlijst gebruikt om het seksueel functioneren te onderzoeken, en daarnaast werd het type seksuele disfunctie niet vermeld (Novick et al., 2009). De beschikbare studies suggereren dat seksuele disfunctie bij gebruik van depot antipsychotica ongeveer even vaak voorkomt als bij orale antipsychotica.

Het doel van de hierna besproken studie was om systematisch de aard en frequentie van seksuele disfunctie in kaart te brengen bij ambulante patiënten die behandeld werden met depot antipsychotica. Daarbij werden gevalideerde instrumenten gebruikt, waaronder een semigestructureerd interview en een zelfrapportage vragenlijst.

Methode

Ambulante patiënten die depot antipsychotica gebruikten werden gevraagd om gewenste en ongewenste effecten van deze behandeling te evalueren. Ze waren onder behandeling bij Lentis Groningen, Lentis Winschoten en het UMC Groningen. Op de dag van een nieuwe depot injectie werden twee vragenlijsten afgenomen om bijwerkingen in kaart te brengen. Achteraf werd de behandelaar geïnformeerd over de resultaten (zowel seksuele bijwerkingen als andere bijwerkingen), zodat deze hierover verder in gesprek kon gaan met de patiënt. Alle patiënten gaven mondeling en schriftelijk toestemming om deel te nemen aan het onderzoek. Het onderzoek werd uitgevoerd conform de Declaration of Helsinki. Aangezien er geen experimentele interventie werd onderzocht en het onderdeel was van de reguliere evaluatie van behandeling zonder duidelijke belasting voor de patiënt, was er conform de landelijke regelgeving geen goedkeuring nodig door de medisch ethische toetsingscommissie.

De primaire uitkomst is seksueel functioneren zoals gemeten met de Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ), een semigestructureerd interview met vragen over verandering van seksueel verlangen, orgasme, erectie, ejaculatie en vaginale vochtigheid (lubricatie). De ASFQ is gevalideerd bij patiënten die antipsychotica gebruiken (de Boer et al., 2013). Interviewers werden vooraf getraind hoe ze dit semigestructureerde interview moesten afnemen.

De secundaire uitkomstmaat is seksueel functioneren zoals gemeten met de Subjects' Response to Antipsychotics (SRA). De SRA is een zelfrapportage vragenlijst met 74 vragen over gewenste en ongewenste effecten van behandeling met antipsychotica (Wolters et al., 2006). In dit onderzoek gebruikten we een versie met 76 vragen, waarbij er twee vragen over seksueel functioneren waren toegevoegd, resulterend in totaal 6 vragen over seksueel functioneren. Van deze vragen waren er 5 voor mannen (afgenomen seksueel verlangen, afgenomen orgasme, afgenomen erectie, afgenomen ejaculatie, toegenomen seksueel verlangen), en 4 voor vrouwen (afgenomen seksueel verlangen, afgenomen orgasme, afgenomen lubricatie, toegenomen seksueel verlangen). Zowel de ASFQ als de SRA onderzoeken of seksuele disfunctie toegeschreven kan worden aan het gebruik van het antipsychoticum.

Resultaten

In totaal werden 87 patiënten gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek, waarvan 53 uiteindelijk deelnamen. Van de 34 patiënten die niet deelnamen, wilden 10 niet meedoen, 13 voldeden niet aan de inclusiecriteria en 10 namen niet deel vanwege andere redenen (problemen in het plannen van een afspraak (n=4), overlijden (n=1), en verandering van plaats/instelling waar de patiënt behandeld

werd (n=5)). Eén patiënt nam wel deel aan het onderzoek, maar werd geëxcludeerd aangezien hij in verband met de mate van psychotische symptomen op dat moment niet in staat bleek om de vragen goed te begrijpen en betrouwbaar te beantwoorden. De meeste patiënten waren man (70%) en hadden een klinische DSM-IV diagnose van schizofrenie (79%). Aanvullende demografische en klinische kenmerken worden beschreven in Tabel 1. Patiënten gebruikten de volgende depot antipsychotica: paliperidon (n=16), risperidon (n=6), flupentixol (n=11), zuclopentixol (n=8), flufenazine (n=6), broomperidol (n=2), haloperidol (n=1), penfluridol (n=1) en olanzapine (n=1). In totaal gebruikten 30 patiënten (57%) daarnaast één of meer andere psychofarmaca, zoals antipsychotica (n=20), inclusief clozapine (n=13)), stemmingsstabilisatoren, antidepressiva en benzodiazepines. Seksuele disfunctie werd gerapporteerd door 47% van de patiënten op de ASFQ, en 57% op de SRA.

Discussie

Deze studie heeft systematisch de aard en frequentie van seksuele disfunctie onderzocht middels een semigestructureerd interview en een zelfrapportage vragenlijst, in een groep ambulante patiënten die depot antipsychotica gebruikten. Seksuele disfunctie werd gerapporteerd door 47% van de patiënten op de ASFQ, en 57% op de SRA. Dit is in dezelfde orde van grootte als bij gebruik van orale antipsychotica met dezelfde werkzame stoffen (risperidon, paliperidon, klassieke antipsychotica) (Serretti and Chiesa, 2011). Antipsychotica met minder kans op seksuele disfunctie (olanzapine, quetiapine, aripiprazol) (Knegtering et al., 2008; de Boer et al., 2011; Serretti and Chiesa, 2011), kwamen weinig voor in dit onderzoek, aangezien van deze middelen in Nederland ten tijde van het onderzoek alleen het depot olanzapine beschikbaar was. Enkele patiënten noemden overigens een verbetering van seksueel functioneren in loop der tijd. Mogelijk hing dit bij deze patiënten samen met een verbetering van de symptomen van de psychotische stoornis.

Patiënten die behandeld worden met depot antipsychotica gebruiken daarnaast frequent andere medicatie en hebben vaak psychiatrische of somatische co-morbiditeit. We kunnen daarom niet in alle gevallen de seksuele disfunctie met zekerheid aan het gebruik van de antipsychotica toeschrijven. De studie geeft echter een representatief beeld van de populatie van patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening, aangezien weinig patiënten werden geëxcludeerd van deelname. Gezien het cross-sectionele design van het onderzoek en de variatie in depot antipsychotica en psychofarmaca die daarnaast werden gebruikt, was het niet mogelijk om binnen de studiepopulatie groepen betrouwbaar met elkaar te vergelijken. Wel hebben we oriënterende berekeningen gedaan om te kijken of patiënten die risperidon of paliperidon gebruikten - middelen die relatief hoge prolactine levels veroorzaken - meer seksuele disfunctie veroorzaakten (Kapur et al., 2002; Knegtering et al., 2005; Knegtering et al., 2008). Percentages seksuele disfunctie bij patiënten die risperidon of paliperidon kregen (45%) waren echter vergelijkbaar met andere antipsychotica (48%), waarbij er geen verschillen waren in demografische en klinische kenmerken tussen beide groepen. Dit is echter slechts een indruk gezien de kleine groep patiënten die kon worden vergeleken. Een sterk punt van de huidige studie is dat we verschillende typen gevalideerde

instrumenten gebruikten om bijwerkingen te evalueren (semigestructureerd interview en zelfrapportage vragenlijst). Er werden meer seksuele bijwerkingen gerapporteerd met de zelfrapportage vragenlijst (SRA). Het is bekend dat zelfrapportage vragenlijsten hogere frequenties detecteren van onderwerpen waar een taboe op rust. Patiënten voelen zich mogelijk meer op hun gemak om seksuele bijwerkingen te rapporteren zonder interviewer. Anderzijds kan met een semigestructureerd interview mogelijk beter ontrafeld worden of de seksuele disfunctie gerelateerd is aan het gebruik van medicatie of andere factoren. Een mogelijke beperking van dit onderzoek is het feit dat er geen baseline meting aanwezig is wat betreft seksueel functioneren, aangezien het een cross-sectioneel onderzoek is. Dit wordt gedeeltelijk gecompenseerd door de structuur van de ASFQ, waarin iedere dimensie van seksueel functioneren gescoord wordt in vergelijking met premorbide functioneren. Ook de SRA vraagt naar medicatiegerelateerde veranderingen.

In tegenstelling tot eerdere studies bij patiënten die orale antipsychotica gebruikten, hadden veel patiënten in dit onderzoek moeite om de vragen in zowel het semigestructureerde interview als de zelfrapportage vragenlijst te begrijpen. De interviewers hadden de indruk dat de patiënten die depot antipsychotica gebruikten meer cognitieve beperkingen hadden, mogelijk gerelateerd aan de ernst van de psychiatrische stoornis. Dit benadrukt dat het belangrijk is om simpele en korte vragenlijsten te gebruiken bij deze patiëntengroep. Het cognitief functioneren werd overigens niet specifiek gemeten in dit onderzoek.

Deze studie toont verder hoe onderzoek behulpzaam kan zijn in de patiëntenzorg. We gaven een samenvatting van de resultaten aan de behandelaar, met als doel dat de behandelaar en de patiënt de mogelijke last van de bijwerkingen konden bespreken, en om mogelijke behandelingsstrategieën te overwegen. Dit betrof zowel seksuele bijwerkingen als andere bijwerkingen, maar het laatste is buiten het onderwerp van dit artikel.

Ondanks de beperkingen van het onderzoek en het feit dat seksuele disfunctie niet met zekerheid kan worden toegeschreven aan het gebruikte depot antipsychoticum, geeft ons onderzoek een representatief beeld van deze patiëntenpopulatie, en geeft het informatie over het seksueel functioneren in deze groep. We hebben een aantal uitdagingen beschreven bij het onderzoeken van patiënten die depot antipsychotica gebruiken, en hopen dat dit behulpzaam zal zijn bij toekomstig onderzoek van deze complexe patiëntenpopulatie.

Dankwoord

De auteurs willen graag Rian Groen, Han Bous en Sanne Woudhuizen hartelijk bedanken voor hun bijdrage aan het includeren van patiënten voor dit onderzoek.

De Nederlandse versie van de Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ) is beschikbaar voor het publieke domein op de website van het Tijdschrift voor Psychiatrie: <http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/measuringinstruments/6>

Tabel 1

Demografische en klinische kenmerken en seksuele disfunctie

Demografische kenmerken	
Aantal patiënten	53
Leeftijd (gemiddelde ± sd)	40.0 (±10.0)
Geslacht (n man; % man)	37 (70)
Met partner (n, %)	8 (15)
Diagnose	
Schizofrenie (n; %)	42 (79)
Schizoaffectieve stoornis (n; %)	7 (13)
Psychotische stoornis nao (n, %)	2 (4)
Bipolaire stoornis (n, %)	2 (4)
Duur gebruik depot antipsychoticum	
Gebruik van huidige antipsychoticum meer dan 2 jaar (n, %)	32 (60)
Gebruik van antipsychotica gedurende het leven meer dan 2 jaar (n, %)	47 (89)
Type seksuele disfunctie (asfq)	
♂+♀ Afgenomen seksueel verlangen (n, %)	14 (26)
♂+♀ Afgenomen orgasme (n, %)	11 (21)
♂ Afgenomen erectie (n, %)	10 (27)
♂ Afgenomen ejaculatie (n, %)	13 (35)
♀ Afgenomen lubricatie (n, %)	3 (19)
Any sexual dysfunction	
♂+♀ Enige vorm van seksuele disfunctie (asfq) (n, %)	25 (47)
♂+♀ Enige vorm van seksuele disfunctie (sra) (n, %)	30 (57)
♂+♀ Enige vorm van seksuele disfunctie (asfq and/or sra) (n, %)	32 (60)
Improvement of sexual functioning	
♂+♀ Verbetering van seksueel functioneren (asfq) (n, %)	2 (4)
♂+♀ Verbetering van seksueel verlangen (sra) (n, %)	5 (9)

ASFQ = Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire; SRA = Subjects' Response to Antipsychotics.

Referenties

- Aizenberg D., Z. Zemishlany, P. Dorfman-Etrog, A. Weizman (1995), Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 137-41.
- de Boer M.K., S. Castelein, J. Bous, E.R. van den Heuvel, D. Wiersma, R.A. Schoevers, et al. (2013), The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): Preliminary evidence for reliability and validity, *Schizophrenia Research*, 150, 410-5.

- de Boer M.K., D. Wiersma, J. Bous, S. Sytema, A.E. van der Moolen, B. Wilffert B, et al. (2011), A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning (RAS study), *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 523-5.
- Dickson R.A., W.M. Glazer (1999), Neuroleptic-induced hyperprolactinemia, *Schizophrenia Research*, 35, Suppl: S75-86.
- Kapur S., X. Langlois, P. Vinken, A.A. Megens, R. De Coster, J.S. Andrews (2002), The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302, 1129-34.
- Kelin K., A.J. Brnabic, R. Newton, R.I. Escamilla, L.J. Chuo, M. Simu, et al. (2010), Baseline characteristics and initial treatment decisions for patients with schizophrenia at risk of treatment nonadherence, *Journal of Patient Preference and Adherence*, 4, 301-11.
- Knegtering H., R. van den Bosch, S. Castelein, R. Bruggeman, S. Sytema, J. van Os (2008), Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*, 33, 711-7.
- Knegtering H., P. Baselmans, S. Castelein, F. Bosker, R. Bruggeman, R.J. van den Bosch. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1010-2.
- Montejo A.L., S. Majadas, F. Rico-Villademoros, G. Llorca, J. De La Gandara, M. Franco, et al. (2010), Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics, *Journal Sexual Medicine*, 7, 3404-13.
- Novick D., J.M. Haro, E. Perrin, D. Suarez, J.M. Teixeira (2009), Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study, *European Neuropsychopharmacology*, 19, 542-50.
- Plevin D., C. Galletly, P. Roughan (2007), Sexual dysfunction in men treated with depot antipsychotic drugs: a pilot study, *Sex Health*, 4, 269-71.
- Serretti A., A. Chiesa (2011), A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics, *International Clinical Psychopharmacology*, 26, 130-40.
- Wolters H.A., R. Knegtering, D. Wiersma, R.J. van den Bosch (2006), Evaluation of the subjects' response to antipsychotics questionnaire, *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 63-9.

Traumabehandeling bij patiënte met psychotische stoornis¹

Ineke Koopmans, Matthijs Eendebak, Rikus Knegtering, Stynke Castelein

Samenvatting

Tot voor kort was het niet gebruikelijk om patiënten met een psychotische stoornis én een posttraumatische stressstoornis (ptss) te behandelen voor ptss. Veel klinici beschouwden herbeleven van het trauma gedurende de behandeling als een risico voor een psychotische decompensatie. Wij behandelden een 43-jarige patiënte met een schizoaffectieve stoornis en een comorbide ptss met traumagerichte cognitieve gedragstherapie. Patiënte ervoer na vijf sessies geen ptss-klachten meer.

Trefwoorden psychotische stoornis, posttraumatische stressstoornis, traumabehandeling

De afgelopen jaren komt er steeds meer aandacht voor de interactie tussen het hebben van een psychose en een posttraumatische stressstoornis (ptss). De ptss wordt veelal niet gediagnosticeerd om uiteenlopende redenen. Traumatische levenservaringen worden niet standaard uitgevraagd in de diagnostiek met als gevolg dat men een aanwezige ptss in de klinische praktijk niet altijd vaststelt. Indien men de diagnose wel heeft gesteld, wordt de patiënt veelal niet specifiek behandeld voor de ptss-klachten, maar staat psychosebehandeling voorop. Tot voor kort dacht men dat het behandelen van een ptss bij patiënten met een psychotische kwetsbaarheid gecontra-indiceerd was vanwege het mogelijk optreden van een psychotische decompensatie bij de herbeleving van het trauma (Read e.a. 2007). Om deze reden werden patiënten met een psychose en een ptss dan ook uitgesloten van wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van ptss-behandelingen (Bradley e.a. 2005; Spinazolla e.a. 2005).

Wij beschreven een casus die laat zien dat behandeling van ptss bij een patiënte met een psychotische stoornis effectief én veilig uit te voeren is.

Gevalsbeschrijving

Patiënte A, een 43-jarige vrouw uit een van de landen van de voormalige Sovjetunie, was slachtoffer geweest van ernstige mishandeling, zowel fysiek, psychisch als seksueel van aard. Zij werkte in het land van herkomst gedwongen in de prostitutie en werd meerdere malen met de dood bedreigd. Op twintigjarige leeftijd leerde patiënte haar toenmalige partner kennen met wie zij kort daarna naar Nederland verhuisde.

¹ Dit artikel is tevens verschenen in het Tijdschrift voor Psychiatrie 57(2015)8, 604-607

Toen patiënte begin dertig was, werd bij haar een schizoaffectieve stoornis gediagnosticeerd, waarvoor zij sindsdien behandeling kreeg in een instelling voor geestelijke gezondheidszorg. Patiënte werd meerdere malen opgenomen, zowel op vrijwillige als onvrijwillige basis. Ze hoorde stemmen, was achterdochtig en sliep op straat. Zij ging met enige regelmaat voor een aantal maanden terug naar haar geboorteland. Ze had vaak een psychotische decompensatie bij terugkeer uit haar thuisland. Het was onduidelijk of ze gedurende die maanden medicatietrouw was of dat de ptss mogelijk ook een rol speelde bij de decompensatie. Op 40-jarige leeftijd werd bij patiënte naast haar schizoaffectieve stoornis, een ptss gediagnosticeerd. Voor aanvang van de ptss-behandeling vertelde zij last te hebben van nachtmerries en hechtingsproblemen. Ook had ze moeite met het vertrouwen van mannen. Tevens was ze schrikachtig en raakte ze emotioneel overstuur wanneer ze aan de gebeurtenissen werd herinnerd. Patiënte ervoer hinder in haar sociaal functioneren. Zij gebruikte bij aanvang van de behandeling dagelijks een antipsychoticum, een stemmingsstabilisator, een anxiolyticum en slaapmedicatie: venlafaxine met vertraagde afgifte 150 mg; lithiumcarbonaat 1000 mg (an); risperidon 1 mg; zolpidem 10 mg (an).

Behandeling

Na bevestiging van de diagnoses schizoaffectieve stoornis en ptss werd patiënte traumabehandeling aangeboden volgens de richtlijn voor behandeling van ptss (Van Balkom e.a. 2013). Conform deze vorm van traumabehandeling stelde patiënte zich onder begeleiding van een therapeut bloot aan situaties die angst oproepen (exposure). Zij vertelde herhaaldelijk over het trauma met als doel dat de angst van de herinnering afnam. De herinnering die tot dusver werd vermeden, werd juist geëxpliciteerd in de therapie. Van deze sessies werden geluidsopnames gemaakt die patiënte dagelijks gedurende een periode van vijf dagen thuis afluisterde.

Patiënte kreeg vijf exposuresessies van 60 minuten in vijf weken tijd. In de behandeling werden de trauma's betreffende het seksueel misbruik (ontmaagding en gedrogeerd misbruik) en het fysiek geweld door haar toenmalige partner behandeld. De ernst van de ptss-klachten werd wekelijks vastgesteld met de ptss-klachtenschaal (Foa e.a. 1993). Deze zelfrapportage lijst meet symptomen van een ptss (hogere score staat voor meer ptss-klachten). Voor de eerste behandelsessie scoorde patiënte 24 punten op deze schaal; na vijf sessies scoorde zij 7 punten. Na de behandeling functioneerde patiënte stabiel, waarbij ze een betere kwaliteit van leven rapporteerde.

Een half jaar na het beëindigen van de traumabehandeling halveerde patiënte onder begeleiding haar slaapmedicatie en kon zij zowel de anxiolytica als de antipsychotische medicatie staken. Drie jaar na het eind van de behandeling was er geen psychotische decompensatie meer opgetreden, ondanks herhaaldelijk bezoek aan haar geboorteland. Er werden geen ongewenste effecten van de behandeling gerapporteerd.

Of deze positieve veranderingen op nog langere termijn zullen aanhouden, zal de toekomst moeten uitwijzen. De diagnose ptss was niet meer van toepassing en in 3 jaar follow-up werden geen psychotische symptomen gezien.

Bespreking

Van alle patiënten die een psychotische episode hebben meegemaakt, zou meer dan 50% ooit blootgesteld zijn geweest aan een traumatische ervaring (Read e.a. 2005). Bij systematisch uitvragen is de prevalentie 85% (Larsson e.a. 2013). Studies laten zien dat de prevalentie van ptss bij psychosen varieert van 12 tot 29% (Buckley e.a. 2009). Een meta-analyse komt op een prevalentie van 12,9% (Achim e.a. 2011). In de algemene populatie is dit percentage substantieel lager, namelijk tussen de 0,4 en 3,5% (Darves-Bonoz e.a. 2008). De aanwezigheid van ptss als comorbiditeit bij psychosen gaat samen met een slechtere prognose van de psychotische problematiek, matig sociaal functioneren en een groter risico op recidief van psychosen (Lysaker e.a. 2007; Mueser e.a. 2010).

Traumagerichte cognitieve gedragstherapie zoals imaginaire exposure en eye movement desensitization and reprocessing (emdr) zijn over het algemeen veilig en effectief en worden als eerstekeusbehandeling voor ptss beschouwd (Van Balkom e.a. 2013; Bisson e.a. 2007; nice 2005). Bij imaginaire exposure gaat de patiënt in plaats van deze te vermijden de confrontatie met de bedreigende herinnering aan (Van Minnen & Arntz 2011).

Bij emdr wordt het verwerkingsproces op gang gebracht door de patiënt te vragen terug te denken aan de traumatische gebeurtenis. Tegelijkertijd wordt de patiënt afgeleid door de hand van de therapeut te volgen of door een hoofdtelefoon te luisteren naar 'klikjes' (De Jongh & Ten Broeke 2006). Recente pilotstudies rapporteren bij zowel exposuretherapie als emdr gericht op traumabehandeling bij psychosen een significante afname van ptss-klachten (Van den Berg e.a. 2012; De Bont e.a. 2013; Croes e.a. 2014). Zowel imaginaire exposure als emdr kon effectief en veilig toegepast worden bij patiënten met psychosen en een comorbide ptss (Van den Berg e.a. 2015).

Onlangs is in Nederland een gecontroleerde studie afgerond, Treating Trauma in Psychosis (ttip; zie: <http://www.ttip.nl/>). Hierbij werden de effecten van imaginaire exposure en emdr vergeleken met een wachtlijstconditie (De Bont e.a. 2013). De uitkomsten zijn onlangs gepubliceerd (Van den Berg e.a. 2015). De patiënte in deze casusbeschrijving nam deel aan dit landelijke onderzoek.

Conclusie

Na vijf sessies behandeling met imaginaire exposure voldeed patiënte niet meer aan de criteria voor ptss. Er zijn geen ongewenste effecten van de behandeling gemeld. Meer kennis over en onderzoek naar deze behandelvorm bij patiënten met een psychotische aandoening en een ptss zijn nodig. Mogelijk speelt ptss als oorzakelijke en/of onderhoudende factor van psychotische klachten een belemmerende rol bij herstel. Behandelen van de ptss zou in sommige gevallen ook een gunstig effect kunnen hebben op de psychotische klachten. Deze gevalsbeschrijving illustreert therapeutische mogelijkheden van ptss-behandeling met imaginaire exposure bij een vrouw met een psychotische aandoening.

Literatuur

- 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; 37: 811-21.
- Balkom ALJM van, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, e.a. namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/ Depressie. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (3de revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis. Utrecht: Trimbosinstituut; 2013.
- Berg DP van den, Gaag M van der. Treating trauma in psychosis with EMDR: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2012; 43: 664-71.
- Berg DP van den, de Bont PA, van der Vleugel BM, de Roos C, de Jongh A, van Minnen A, e.a. 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: 259-67.
- Bisson JI, Ehlers A, Matthews R, Pilling S, Richards D, Turner S. Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 97-104.
- Bont PA de, van den Berg DP, van der Vleugel BM, de Roos C, Mulder CL, Becker ES, e.a. A multi-site single blind clinical study to compare the effects of prolonged exposure, eye movement desensitization and reprocessing and waiting list on patients with a current diagnosis of psychosis and co morbid post traumatic stress disorder: study protocol for the randomized controlled trial Treating Trauma in Psychosis. *Trials* 2013; 14: 151.
- Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 214-27.
- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35: 383-402.
- Croes CF, van Grunsven R, Staring ABP, van den Berg DP, de Jongh A, van der Gaag M. Mentale beelden bij psychose: EMDR als een nieuwe interventie bij het behandelen van stemmen en wanen. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 568-76.
- Darves-Bornoz JM, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Haro JM, Kovess-Masfety V, e.a. Main traumatic events in Europe: PTSD in the European study of the epidemiology of mental disorders survey. *J Trauma Stress* 2008; 21: 455-62.
- Foa EB, Riggs DS, Dancu CV, Rothbaum, BO. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1993; 6: 459-73.
- Jongh A de, ten Broeke E. Handboek EMDR: een geprotocolleerde behandelmethode voor de gevolgen van psychotrauma. Amsterdam: Harcourt; 2006.
- Larsson S, Andreassen OA, Aas M, Røssberg JI, Mork E, Steen NE, e.a. High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Compr Psychiatry* 2013; 54: 123-7.
- Lysaker PHP, Buck KDMAB, LaRocco VAM. Clinical and psychosocial significance of trauma history: in the treatment of schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2007; 45: 44-51.

- Minnen A van, Arntz A. Protocolaire behandeling van patiënten met een posttraumatische stress -stoornis: Imaginaire exposure. In: Keijsers GPJ, van Minnen A, Hoogduin CAL, red. Protocolaire behandelingen in de geestelijke gezondheidszorg I. Amsterdam: Boom Cure & Care; 2011. p. 181-212.
- Mueser KT, Lu W, Rosenberg SD, Wolfe R. The trauma of psychosis: posttraumatic stress disorder and recent onset psychosis. *Schizophr Res* 2010; 116: 217-27.
- National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Londen: NICE; 2005.
- Read J, Hammersley P, Rudegeair T. Why, when and how to ask about childhood abuse. *Adv Psychiatr Treat* 2007; 13: 101-10.
- Read J, van Os J, Morrison AO, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 330-50.
- Spinazolla J, Blaustein M, van der Kolk A. Posttraumatic stress disorder treatment outcome research: the study of unrepresentative samples? *J Trauma Stress* 2005; 18: 425-36.

Summary

Until recently, patients suffering from both a psychotic disorder and a post-traumatic stress disorder (ptsd) were hardly ever treated for their ptsd. Many clinicians considered that the reliving of the trauma during treatment could increase the risk of psychotic decompensation. We describe a trauma-focused cognitive behavioural therapy that was used to treat a 43-year-old patient diagnosed with both schizoaffective disorder and comorbid ptsd. After five sessions the patient no longer experienced ptsd symptoms.

Suicide in recent onset psychosis revisited: Significant reduction of suicide rate over the last two decades – a replication study of a Dutch incidence cohort

Stynke Castelein¹, Edith J. Liemburg¹, Jill S. de Lange, Frank D. van Es, Ellen Visser, André Aleman, Richard Bruggeman, Henderikus Knegtering

Abstract

This study aims to compare the suicide risk over the past decade following recent onset psychosis to findings from the eighties and nineties in the same catchment area and to identify predictors of suicide in the context of the Psychosis Recent Onset Groningen-Survey (PROGR-S). A medical file search was carried out to determine the current status of all patients admitted between 2000 and 2009. The suicide rate was compared with a study executed in 1973-1988 in the same catchment area. Predictors of suicide were investigated using Cox regression. The status of 424 of the 614 patients was known in July 2011. Suicide occurred in 2.4% of patients with psychosis disorders (n=10; mean follow-up 5.6 years); 6 out of 10 suicides took place within two years. Within two decades, the suicide rate dropped from 11% (follow-up 15 years, 8.5% after 5 years) to 2.4%. The Standardized Mortality Rate (SMR) of suicides compared with the general population was 41.6. A higher age was the only significant predictor for suicide. Neuroticism, living situation, disorganized and negative symptoms, and passive coping style all showed a trend for significance. A significant reduction in the suicide rate was found for people with psychosis over the past decades. Given the high SMR, suicide research should be given the highest priority. Identifying predictors may contribute to further reduction of suicide among patients with psychosis.

Key words: psychotic disorders; schizophrenia; suicide; epidemiology; outcome

Introduction

Suicide remains an important cause of premature death in patients with psychotic disorders [1,2]. In early studies, the lifetime suicide risk for schizophrenia was established at approximately 10% [3,4]. This may have been caused by the conditions of patients at that time, but also with methodological approaches that may have caused overestimation of the suicide rate [5]. Indeed, more recent reviews and large studies suggest that this risk has dropped to 5% [5-7]. Dutta et al. even found lower suicide rates of 1.9% (follow-up 11.5 years) [8]. Similarly, up to 60% of patients with schizophrenia reported suicidal ideation and/or attempted suicides in studies published a decade ago [9,10]. Albeit some studies still find prevalence

1 These authors contributed equally to this work. Corresponding author: e.j.liemburg@umcg.nl

of approximately 60% of suicidal ideation [11] and methodological progress may have caused differences in findings, other recent studies show reduced rates, with a prevalence of approximately 20% [12,13]. Whether such a decrease in suicide risk and suicidal behavior can be replicated and also holds for the Netherlands remains to be determined.

Numerous studies have been carried out with the aim of identifying predictors of suicide risk in patients with psychotic disorders. As suicide risk peaks in the first years after onset, much attention has been given to this phase of the illness [5]. It has been argued that early intervention is important in preventing suicide [14,15], although not all studies showed an effect [16,17]. The aim of the current study is to investigate the risk factors of suicide in recent onset psychosis. In the following paragraphs, relevant literature concerning the investigated risk factors will be described briefly.

The relation between suicide risk and age of onset of psychotic symptoms is complex. Some studies have reported a higher risk in patients with earlier age of onset [18,19], others have found a relationship with later onset [20-23] and some failed to find any relationship at all [16,17]. With regard to gender, males seem to have a greater tendency to commit suicide [1,24-26], although the opposite has also been reported, with female patients having a higher risk of suicide and suicidal behavior [18,27]. There are no consistent findings on the influence of social status on suicide risk. Whereas one study showed a trend that cohabiting decreases suicide risk [28], a more recent study found a non-significant association in the opposite direction [22,29]. With regard to employment, being unemployed did not impact suicide risk [22] or may even decrease the risk [29,30].

Suicide risk has also been reported in association with higher education [22,29,31]. The same holds for intelligence: the higher the IQ, the higher the suicide risk [32,33], although not all studies found an association between IQ and suicide risk [10,19]. There is conflicting evidence on the predictive value of specific symptom domains on suicide risk. Thus, severity of positive symptoms was found to be associated with a higher suicide risk [19], but more recent studies did not show any effect [16,17]. Interestingly, in 1985, Drake et al. demonstrated that patients committed suicide in a relatively non-psychotic phase of the illness [31]. A significant lower long-term risk for suicide was found when negative symptoms were present as a prominent component of illness in patients with schizophrenia spectrum disorders [9,34]. Moreover, Doihara et al. and Wu et al. have suggested that suicide attempters had higher impulsivity [35,36]. There is strong evidence for depressive disorders or elevated levels of depressive symptoms as a significant risk factor for suicide [28,30,37-39]. Indeed, depressed mood is often reported by attempters as one of the reasons for suicidal behavior [14,33,40].

Little is known about the relationship between personality traits, coping styles and suicide risk in schizophrenia. In the general population, higher levels of neuroticism may increase the risk for suicide [41]. In addition, higher levels of neuroticism seem to predict future onset of psychotic disorders [41,42]. A large study by Li and Zang showed that patients with suicidal ideations, both with and without psychotic disorders, scored significantly higher on passive coping mechanisms and lower on active coping than the control group [43]. However, studies on neuroticism and coping styles in relation to suicide risk in psychotic patients are lacking.

Aims of the study

The primary aim of the present study was to investigate the change in suicide risk in recent onset psychosis by replicating a study on suicide risk two decades later in the same catchment area (cf. Wiersma et al. 1998). Based on innovations in mental health care over the past two decades, we hypothesize that suicide risk will be lower compared with two decades ago. Second, we aim to investigate the possible predictors of suicide risk, which may give indications for effective treatment options to prevent suicide. We expect that suicide risk will be higher in patients with male gender, older age, living alone, being unemployed, higher education level, higher IQ, longer presence of positive symptoms, depressive symptoms, neuroticism and a passive coping style. Protective factors could be female gender, the presence of negative symptoms and an active coping style.

Materials and methods

Study sample

The diagnostic protocol of the Psychosis Recent Onset Groningen - Survey (PROGR-S) started in 1997 for those living in of the province of Groningen in the north of the Netherlands with 550,000 inhabitants, who were referred to a psychiatric institute with a suspected first psychotic episode (< 2 years) or were evaluated for a recurrent psychotic episode not diagnosed as such before. There were no exclusion criteria with regard to age, diagnoses, substance abuse, or ethnicity. All data were collected for clinical purposes and after the process had been fully explained, participants gave oral and written informed consent to the use of their data for research purposes. Only persons eligible to provide informed consent were included, i.e. they should understand their current condition, understand the information provided and respond accordingly. A final informed consent was obtained after the protocol was completed (6 – 8 weeks) and florid psychotic symptoms had ceased. All procedures were in accordance with local and international rules as confirmed by the local ethical committee of the University Medical Center of Groningen (Medisch Ethische Toetsingscommissie UMCG). The medical ethical committee of the University Medical Center Groningen declared that their approval was not required, as data were collected for diagnostic purposes, no interventions outside standard care were performed, and data were anonymized for research purposes. In total, 614 patients were included (2000-2009 period). An extensive description of the survey can be found elsewhere [44].

Data collection

Database and patient file search were used to identify cases where patients had committed suicide. File search was conducted by JSL, assistant physician member of the treatment team, under supervision of RB and HK, both psychiatrists and heads of the involved departments. An anonymous, coded file was provided to the researchers SC and EJJ. Beforehand, this procedure was discussed with an external data protection committee that approved that procedures were conducted in accordance with the Dutch law.

First, the clinical data were connected to the Northern Netherlands Psychiatric Case Registry (PCRNN), which monitors all health care consumption by individuals

attending mental health care organizations from the northern Netherlands on a daily basis. For most subjects, data could be linked to the PCRNN, showing the institute where the last mental health care consumption was registered. Based on this information, a file search could be carried out at these institutions to determine the status of the subjects as of 1 July 2011. Of the subjects for whom PCRNN data were not readily available, an additional file search was carried out across all databases. We determined whether a subject had committed suicide, or if he/she was still in care, moved out of the catchment area, or had died due to causes other than suicide up to July 2011. In some cases, the current status of a subject could not be ascertained from the file search. The status of these subjects was classified as 'unknown'. The patients of whom the status was unknown at the end of the study period, were not censored, because a specific end point could not be reliably determined and may differ substantially between patients.

Measures

Demographic characteristics were reported for reference. These included age, gender, highest completed level of education, occupation, and living situation. Clinical characteristics included symptom-severity as assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [45], Depression was measured with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [46]. The use of antipsychotics was noted and expressed as haloperidol equivalents [47]. The DSM-IV diagnosis of patients was based on the Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) [48]. First-episode psychosis was established by interrogating lifetime psychotic experiences. The eventual diagnosis was based on all information collected in the PROGR-S protocol and consensus was reached in a multidisciplinary meeting with SCAN-trained psychiatrists, psychologists and nurse practitioners. IQ was calculated based on outcome of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) [49]. Personality traits were measured based on the Neuroticism-Extroversion-Openness Five Factor Inventory (NEO-FFI), which is a self-report questionnaire that measures the Big Five personality traits [50]. Coping strategies were assessed using the Utrecht Coping List (UCL) [51].

The hypothesized variables were prepared for the subsequent Cox regression survival analysis. Categorical variables were grouped into few categories to save degrees of freedom in the Cox regression. The following demographic data were included: Age, gender (male/female), IQ, occupation defined as 'yes' (paid or voluntary job, student or running a household) or 'no' (unemployed or disabled), living together (married, living with parent(s) or living with family/partner) divided into 'yes' or 'no' (living alone, at a mental health institute or homeless). Positive, negative, excited, and disorganized symptoms were assessed with the PANSS [52] - the depression dimension was excluded. Depression was measured with the (MADRS), from which the total score and the score on the suicide item were drawn. Neuroticism was extracted from the NEO-FFI. Active and passive coping styles were derived from the UCL. Due to the number of missing values, duration of illness (DUP) was not included in the analysis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS statistical package version 20.0 for Windows (IBM SPSS Statistics 20). The main demographic and clinical variables were compared between patients for whom the situation (in care, out of care, deceased or moved) was identified at the 1st of July 2011 (the 'known' group) and patients for whom their status not known at that date (the 'unknown' group). The Shapiro-Wilk test was conducted to test for normality. Mann-Whitney U tests were used to compare both groups on continuous variables, because data were non-normally distributed, and Chi-Square tests for independence were used for the categorical variables.

First, the risk of suicide over the years was determined after the PROGR-S diagnostic protocol, without the effect of covariates. An event was defined as completed suicide. Data were censored for subjects who were lost to follow up as a result of moving elsewhere, death or leaving psychiatric care. Kaplan Meier regression with a log rank test was used to compare the suicide rate of the current sample with the sample collected by Wiersma et al. [4]. To test whether there was an effect of differences in demographic variables in both samples, age in six categories, gender, living situation, and occupation were added as strata in this regression. The standardized mortality rate (SMR) comparing the suicide rate in our cohort with the general Dutch population was also calculated. Mortality rates were drawn from Statistics Netherlands data (www.cbs.nl) and were categorized into age groups (< 15 years, 15 – 20, 20 – 30, ..., > 80), gender, and year of occurrence (2000 – 2011). The expected number of suicides for each group was calculated and then the SMR was calculated as follows: (expected suicides/100,000/year) / (observed suicides/100,000/year). The significance was determined by calculating the 95% confidence intervals.

Next, Cox regression was performed with all aforementioned variables in the model. Covariates were stepwise removed from the model using the Likelihood Ratio test with $p < 0.1$ to select the optimal model.

Because the number of suicide events was limited and some cases had missing values for IQ and the UCL and NEO, multiple imputations were used for the remaining variables in the model. Continuous variables were estimated with linear regression and categorical variables (gender, occupation, and living situation) with logistic regression. The range of variables was restricted to realistic values. Age was restricted from 16 to 120 years and questionnaire and interview subscales to their minimum and maximum scores. Fifty imputed datasets were generated. After imputation, averages, standard deviations and distributions were compared between the original and imputed data for continuous variables, and ratios were checked for categorical variables. Cox regression analysis was applied to the imputed dataset without further elimination of covariates. This implies that Cox regression was performed 50 times on every imputed dataset separately, and then combined for pooled statistics.

Results

Of the 614 individuals in the PROGR-S database, the status of 424 was known as of July 1st 2011, as shown in Fig. 1. For dataset see S1 Dataset. For 190 subjects, there was no recent correspondence in the mental health care medical file system. This

group of subjects was lost at follow-up and classified as 'unknown'. An overview of the demographic data on both groups is presented in S1 Table. The unknown group had a significantly lower age (27.4 years vs. 28.5 years) and less positive symptoms (6.7 vs. 7.7). Age and positive symptoms were significantly different between the known and unknown groups. The demographic characteristics of Wiersma et al. are also shown for reference [4].

Ten individuals had committed suicide before July 1st 2011, and six had died of other causes. This implies that 2.4% of the 'known' subjects committed suicide within an average follow-up of 5.6 years (range: 1 week-11.6 years). The cumulative suicide rate, which takes dropouts into account, was 4.3%. Six suicides (1.4% of the suicides) occurred within the first two years, with four in the first year. The other suicides occurred 6, 7 and 9 years after the PROGR-S measurement. The survival graph is shown in Fig. 2. The graph is corrected for the number of known cases in care at that point in time. The survival curve plotted by Wiersma et al. [4] displaying the 1973-1988 period is also shown. The log rank test showed that there was a significant difference in the survival rate ($\text{Chi}^2 = 5.3, p = 0.021$). Results remained significant after adding age ($\text{Chi}^2 = 7.3, p = 0.007$), gender ($\text{Chi}^2 = 5.7, p = 0.019$), and living situation ($\text{Chi}^2 = 9.4, p = 0.002$) as stratum. Occupation could not be tested, because there were no cases in the Wiersma sample without occupation.

Causes of death, other than suicide, included herpes simplex encephalitis, acute lymphoblastic leukemia, malignancy, and, presumably, Wernicke encephalopathy. The remaining causes of death were unknown. The SMR for suicides compared with the general population was 41.62 (4162%); 95% CI = [37.67 – 45.6].

Analysis of patterns of missing data showed that data were randomly missing across cases. After imputation, the mean and distribution of continuous variables in the imputed sets was highly similar to the original sets, as were ratios for categorical variables. Averages, standard deviations, and ratios for the predictors in the model from the original dataset are given in Table 1. Cox regression was performed on the original dataset and the imputed dataset. Results of the original dataset are shown in Table 2. All data were available for 7 suicide cases and 297 other cases. The analysis without imputation showed a significant effect for age, neuroticism and passive coping, and a trend for significance of living situation, negative, and disorganized symptoms.

When the analysis was repeated with these covariates in the imputed dataset, only age remained significant and neuroticism showed a trend. Pooled results are shown in S2 Table .

Discussion

This study demonstrated a suicide risk of 2.4% during a mean follow-up period of 5.6 years in individuals with recent onset psychosis in the Northern Netherlands (period: 2000 – 2009), which is significantly lower than two decades earlier (1973 – 1988). The suicide risk was highest in the first two years following the onset of psychosis. Later age of onset was the only strong predictor of suicide confirmed in the imputed dataset. Neuroticism was a moderate predictor showing a trend toward significance in the imputed dataset. Living situation, negative and disorganized symptoms, and passive coping may also predict the risk of suicide, although the findings are less convincing for these variables.

The finding of a decline in suicide rate from 11.0% (follow-up at 15 years; 8.5% after 5 years) to 2.4% (mean follow-up 5.6 years, cumulative rate 4.3%) within two decades was not affected by differences in age, gender, and living situation between both samples. We could not investigate the effect of occupation, but this was not a significant predictor of suicide in our recent sample. Our finding is consistent with a large naturalistic study [53]. Moreover, these data confirm a recent Western European study showing a suicide rate of 1.9% (mean follow-up of 11.5 years) with most of the suicides occurring within the first two years [8]. A recent large worldwide study also showed a low incidence [54]. A meta-analysis in 2005 found an intermediate suicide rate of 4.9% in the intervening period, supporting the gradual decline over the years [5].

Although we can only speculate, improvements in mental health care may have had a major impact on suicide risk. In the late 1970s and 1980s, psychiatric care delivered to patients with psychotic disorders in the Netherlands was characterized by inconsistent, less adequate pharmacotherapy and a lack of rehabilitation focusing on daily living, work as well as low levels of independence for more severe patients [4]. Nowadays, in the Groningen-area, all patients with recent onset psychosis are referred for a standardized diagnostic procedure with validated instruments; and all clinical data are collected in the Psychosis Recent Onset in Groningen Survey (PROGR-S) [44]. On the basis of multidisciplinary guidelines, evidence-based interventions are offered as part of an Integrated Psychosis Care Program, including: pharmacotherapy (relatively low dosages, majority second generation antipsychotics), cognitive behavioral therapy, an active rehabilitation and recovery oriented approach (e.g. Individual Placement and Support) [55]. The program also includes a focus on the patient's perspective e.g. on side effects [56], extensive psycho-education, and annual Routine Outcome Monitoring (ROM) of all patients with psychotic disorders. It has been shown that patients in communities with an early detection program have a significantly lower rate of suicidal behavior compared with others [57].

While the decline of suicide is substantial in the study group, the mortality rate due to suicide is still alarming. Thus, patients diagnosed with recent onset psychosis have a markedly increased chance of completing suicide, as the reported deaths were 4162% the expected rate in the general population. This underlines the importance of studying the predictors of suicide [58].

We found a higher age during assessment to be the only independent risk factor for suicide. With each year, the risk of suicide increased by 1.1%. This finding corresponds with earlier results [20-23]. Individuals assessed later in life, the majority of whom experienced a later onset of psychosis, might find it more difficult to accept the changes and limitations associated with the diagnosis, as many have built a family, career and future plans. While age is a fixed factor, therapy could focus more on illness related losses that patients experience. Moreover, we observed a trend for living situation; only in 20% of the suicide cases, the individual concerned lived together with another person, as opposed to 45% of the other cases, suggesting that living together may be a protecting factor. Previous studies on this subject showed varying results. Whereas one study showed a similar trend [28], others found a trend in the opposite direction [22,29]. Other socio-demographic characteristics, *i.e.* gender and occupation, showed no relation with suicide risk. Studies that showed a higher risk in males had larger samples, a longer follow-up

or more females in the sample [1,24,25]. With regard to occupation, there was no influence on the suicide risk as demonstrated previously [28].

Most studies report that higher education or a higher IQ is associated with an increased risk for suicide [22,31,33], and only a few studies support our finding that intelligence had no effect [10,19]. Of note: we observed that the IQ of suicide cases was on average almost 15 points higher than other cases; however, the high standard deviation may have caused a lack of power.

As expected, more negative symptoms showed a trend for significance in relation to a decreased suicide risk. It has been shown that negative symptoms may protect against suicide risk [9,34]. A similar mechanism may underlie the finding that fewer disorganized symptoms correlate with a higher suicide risk. There was no effect for positive and excited symptoms, in line with some previous findings for positive symptoms [16,17], although other studies did show a significant association [19,23]. Notably, no clinically relevant difference was observed between groups on suicidal ideation or depression. Studies in which depression was reported as a risk factor for suicide measured the degree of depression prior to suicide [37,38], although meta-analyses are able to detect an effect of prior depression [28,30]. In our results, we observed more suicidal ideation and less severe negative symptoms in patients who committed suicide within two years after PROGR-S compared with suicide cases after two years and non-suicide cases. Thus, clinicians should be aware that diagnostic screening on symptoms might predict suicide in the short-term, but not the long-term. Fleischhacker et al. showed that monitoring the history of suicide attempts might help to predict increased suicide risk [54]. Indeed, half of the cases in our sample had previous suicide attempts.

Patients who completed suicide within two years referral had lower levels of neuroticism and showed more passive coping, suggesting that neuroticism may be predictive in the short term for suicide risk. While our findings fit our hypothesis for passive coping [59], we expected that higher levels of neuroticism would be related to suicide risk [41,42]. One could speculate that higher levels of neuroticism and passive coping may also protect against suicide in a similar way to negative symptoms. There was no effect for an active coping style.

The major strength of the present study was the broader inclusion criteria of different diagnoses compared with most studies, since all psychotic diagnoses were incorporated. Another strength is that this study had the same catchment area as the study of Wiersma et al. [3] enabling us to compare suicide rates over time.

A limitation of this study was that data on a part of the patients was lost to follow-up. The patients of whom the status was unknown at the end of the study period were not censored because a specific end point could not be reliably determined and may differ substantially between patients. A patient may have moved, deceased, refused further care, etcetera. Addition of those patients may bias the suicide rate to even lower values. It is possible, that suicide rates are higher in the group lost to follow-up, e.g. suicidal persons may avoid contact with mental health services [60]. However, we do not expect that this influenced the findings, as the 'known' and 'unknown' groups did not differ on most characteristics. Unfortunately, data on symptom severity was not available in the Wiersma sample, as was detailed data on the diagnostic procedure. Moreover, DUP of the current sample could not be rigorously evaluated sample had a high diversity in diagnoses due to the naturalistic setting, while suicide may differ between diagnoses [7]. It would be

interesting to investigate DUP, along with previous attempts and hospitalizations in a larger sample, so factors like diagnosis can be taken into account [54]. It would also be desirable to have follow-up data on interviews, because we were not able to investigate whether current symptom state predicted the suicide risk. Finally, the low prevalence of suicide, which in itself is positive, combined with missing values, may have caused lack of statistical power in the determination of all predictors of suicide. However, our finding of a significant effect of age had a power of 0.6, which is moderate. Finally, missing values are inevitable in the clinical setup of PROGR-S. In the future, we plan to repeat the analysis with a larger sample.

Conclusion

To conclude, a considerable drop in suicide rate was found over the past two decades in the north of the Netherlands in patients with psychotic disorders. Nonetheless, research and prevention of suicide in psychosis should have the highest priority, as the risk is still very high when compared with the general population.

Acknowledgements

We would like to thank Geke Taymour, Erna van 't Hag and Marieke van der Werff (University Medical Center Groningen); Anke van der Heide and Mia Drenth (Lentis Psychiatric Institute) for their help with data collection.

References

- 1. Healy D, Le Noury J, Harris M, Butt M, Linden S, Whitaker C, et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: Data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open*. 2012;2: 10.
- 2. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011;131: 101-104.
- 3. Miles CP. Conditions predisposing to suicide: A review. *J Nerv Ment Dis*. 1977;164: 231-246.
- 4. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: A 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*. 1998;24: 75-85.
- 5. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62: 247-253.
- 6. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24: 81-90.
- 7. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68: 1058-1064.
- 8. Dutta R, Murray RM, Hotopf M, Allardyce J, Jones PB, Boydell J. Reassessing the long-term risk of suicide after a first episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67: 1230-1237.
- 9. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and

- suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1997;154: 199-204.
- 10. Kim CH, Jayathilake K, Meltzer HY. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: Relationship to suicidal behavior. *Schizophr Res*. 2003;60: 71-80.
 - 11. Austad G, Joa I, Johannessen JO, Larsen TK. Gender differences in suicidal behaviour in patients with first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2013.
 - 12. Yan F, Xiang YT, Hou YZ, Ungvari GS, Dixon LB, Chan SS, et al. Suicide attempt and suicidal ideation and their associations with demographic and clinical correlates and quality of life in chinese schizophrenia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48: 447-454.
 - 13. Witt K, Hawton K, Fazel S. The relationship between suicide and violence in schizophrenia: Analysis of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) dataset. *Schizophr Res*. 2014.
 - 14. Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, Pioli R, Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: A retrospective study. *Schizophr Res*. 2003;60: 47-55.
 - 15. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Lester D, Shrivastava A, Girardi P, et al. Suicide risk in first episode psychosis: A selective review of the current literature. *Schizophr Res*. 2011;129: 1-11.
 - 16. Pratt D, Gooding P, Johnson J, Taylor P, Tarrier N. Suicide schemas in non-affective psychosis: An empirical investigation. *Behav Res Ther*. 2010;48: 1211-1220.
 - 17. Fedyszyn IE, Robinson J, Harris MG, Paxton SJ, Francey S. Predictors of suicide-related behaviors during treatment following a first episode of psychosis: The contribution of baseline, past, and recent factors. *Schizophr Res*. 2012;140: 17-24.
 - 18. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, le Quach P, et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: The OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51: s140-6.
 - 19. Nangle JM, Clarke S, Morris DW, Schwaiger S, McGhee KA, Kenny N, et al. Neurocognition and suicidal behaviour in an Irish population with major psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006;85: 196-200.
 - 20. Kuo CJ, Tsai SY, Lo CH, Wang YP, Chen CC. Risk factors for completed suicide in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66: 579-585.
 - 21. Pompili M, Lester D, Grispini A, Innamorati M, Calandro F, Iliceto P, et al. Completed suicide in schizophrenia: Evidence from a case-control study. *Psychiatry Res*. 2009;167: 251-257.
 - 22. Reutfors J, Brandt L, Jonsson EG, Ekblom A, Sparen P, Osby U. Risk factors for suicide in schizophrenia: Findings from a Swedish population-based case-control study. *Schizophr Res*. 2009;108: 231-237.
 - 23. Mitter N, Subramaniam M, Abdin E, Poon LY, Verma S. Predictors of suicide in Asian patients with first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2013;151: 274-278.
 - 24. Dutta R, Murray RM, Allardyce J, Jones PB, Boydell J. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode psychosis cohort. *Schizophr Res*. 2011;126: 11-19.
 - 25. Brugnoli R, Novick D, Haro JM, Rossi A, Bortolomasi M, Frediani S, et al. Risk factors for suicide behaviors in the observational schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study. *BMC Psychiatry*. 2012;12: 83-244X-12-83.

- 26. Lester D. Sex differences in completed suicide by schizophrenic patients: A meta-analysis. *Suicide Life Threat Behav.* 2006;36: 50-56.
- 27. Melle I, Johannessen JO, Friis S, Haahr U, Joa I, Larsen TK, et al. Course and predictors of suicidality over the first two years of treatment in first-episode schizophrenia spectrum psychosis. *Arch Suicide Res.* 2010;14: 158-170.
- 28. 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.
- 29. Agerbo E. High income, employment, postgraduate education, and marriage: A suicidal cocktail among psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64: 1377-1384.
- 30. Haw C, Hawton K, Sutton L, Sinclair J, Deeks J. Schizophrenia and deliberate self-harm: A systematic review of risk factors. *Suicide Life Threat Behav.* 2005;35: 50-62.
- 31. Drake RE, Gates C, Whitaker A, Cotton PG. Suicide among schizophrenics: A review. *Compr Psychiatry.* 1985;26: 90-100.
- 32. Webb RT, Langstrom N, Runeson B, Lichtenstein P, Fazel S. Violent offending and IQ level as predictors of suicide in schizophrenia: National cohort study. *Schizophr Res.* 2011;130: 143-147.
- 33. Delaney C, McGrane J, Cummings E, Morris DW, Tropea D, Gill M, et al. Preserved cognitive function is associated with suicidal ideation and single suicide attempts in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;140: 232-236.
- 34. McGirr A, Tousignant M, Routhier D, Pouliot L, Chawky N, Margolese HC, et al. Risk factors for completed suicide in schizophrenia and other chronic psychotic disorders: A case-control study. *Schizophr Res.* 2006;84: 132-143.
- 35. Doihara C, Kawanishi C, Ohyama N, Yamada T, Nakagawa M, Iwamoto Y, et al. Trait impulsivity in suicide attempters: Preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66: 529-532.
- 36. Wu CS, Liao SC, Lin KM, Tseng MM, Wu EC, Liu SK. Multidimensional assessments of impulsivity in subjects with history of suicidal attempts. *Compr Psychiatry.* 2009;50: 315-321.
- 37. Cheng AT, Chen TH, Chen CC, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide. case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry.* 2000;177: 360-365.
- 38. Kelly DL, Shim JC, Feldman SM, Yu Y, Conley RR. Lifetime psychiatric symptoms in persons with schizophrenia who died by suicide compared to other means of death. *J Psychiatr Res.* 2004;38: 531-536.
- 39. Kreyenbuhl JA, Kelly DL, Conley RR. Circumstances of suicide among individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;58: 253-261.
- 40. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry.* 2003;54: 444-452.
- 41. Fang L, Heisel MJ, Duberstein PR, Zhang J. Combined effects of neuroticism and extraversion: Findings from a matched case control study of suicide in rural China. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200: 598-602.
- 42. Lonnqvist JE, Verkasalo M, Haukka J, Nyman K, Tiihonen J, Laaksonen I, et al. Premorbid personality factors in schizophrenia and bipolar disorder: Results from a large cohort study of male conscripts. *J Abnorm Psychol.* 2009;118: 418-423.

- 43. Li Z, Zhang J. Coping skills, mental disorders, and suicide among rural youths in China. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200: 885-890.
- 44. Liemburg EJ, Castelein S, Van 't Hag E, Van Es FD, Scholte-Stalenhoef AN, Van de Willige G, et al. The psychosis recent onset Groningen survey (PROGR-S): Defining dimensions and improving outcome in early psychosis. *PLoS ONE.* 2014;9: e113521.
- 45. Kay S, Fitzbein A, Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13: 231-267.
- 46. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134: 382-389.
- 47. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: A standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry.* 2010;67: 255-262.
- 48. Giel R, Nienhuis F. Scan 2.1: Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (in Dutch). Geneve/Groningen: WHO; 1996.
- 49. Wechsler D. WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale, administration and scoring manual. 3rd ed. San Antonio, Texas: Psychological Corporation/Harcourt Brace; 1997.
- 50. McCrae RR, Costa PT, Jr. Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *J Pers Soc Psychol.* 1987;52: 81-90.
- 51. Schreurs PJG, Van de Willige G. Coping with problems and events: The Utrecht coping list UCL (In Dutch: Omgaan met problemen en gebeurtenissen: De Utrechtse copinglijst (UCL)). 1 ed. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1988.
- 52. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137: 246-250.
- 53. Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E, Qin P, Hoyer EH, Mortensen PB. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: Nested case-control study. *BMJ.* 2004;329: 261.
- 54. Fleischhacker WW, Kane JM, Geier J, Karayal O, Kolluri S, Eng SM, et al. Completed and attempted suicides among 18,154 subjects with schizophrenia included in a large simple trial. *J Clin Psychiatry.* 2014;75: e184-90.
- 55. Koletsis M, Niersman A, van Busschbach JT, Catty J, Becker T, Burns T, et al. Working with mental health problems: Clients' experiences of IPS, vocational rehabilitation and employment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009;44: 961-970.
- 56. Wolters HA, Knegtering H, Van den Bosch RJ, Wiersma D. Effects and side effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: Pros and cons of available self-rating scales. *Schizophr Res.* 2009;112: 114-118.
- 57. Melle I, Johannesen JO, Friis S, Haahr U, Joa I, Larsen TK, et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. *Am J Psychiatry.* 2006;163: 800-804.
- 58. Aleman A, Denys D. Mental health: A road map for suicide research and prevention. *Nature.* 2014;509: 421-423.
- 59. Zhang D, Guo L, Hu X, Li K, Zhao Q, Liu T. Increased cortico-subcortical functional connectivity in schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 2011;6: 27-35.
- 60. Moller-Leimkuhler AM. The gender gap in suicide and premature death or: Why are men so vulnerable? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253: 1-8.

Table S1

	Known		Unknown		P-value	Wiersma et al.
	Mean/%	SD	Mean/%	SD		
Age	28.5	9.0	27.4	9.2	0.049	24.4 ¹
Gender (% male)	71.2		78.4		0.077	52.4
Living situation					0.35	
Alone	48.6		54.2			17.1
Parent(s)	31.8		31.1			37.8
Partner/family	12.8		11.1			32.9
Mental health institute	3.8		1.6			5.0 ²
Homeless	1.7		0.5			-
Occupation (%)					0.37	
Unemployed	40.3		43.7			
Paid job	33.0		32.1			19.5
Voluntary job	5.2		7.4			-
Student	15.6		11.6			43.9
Running household	0.7		0			36.6
Highest completed level of education (%)					0.073	
Secondary school	15.3		22.6			34.2
High school	7.8		9.5			-
Vocational education	33.7		31.6			65.9
College	39.2		31.1			-
IQ	96.7	18.0	96.6	18.8	0.83	-
Diagnosis (%)					0.11	
Schizophrenia	45.3		36.3			46.0
Substance induced psychosis	4.5		4.2			-
Psychotic disorder	19.1		23.2			3.2
Schizoaffective disorder	5.7		2.6			-
Delusional disorder	3.5		3.2			-
Bipolar disorder	4.2		7.4			7.9
Affective disorders	5.9		5.8			-
Other diagnosis	3.1		6.8			42.9 ³
Positive symptoms	7.7	3.7	6.7	3.9	<0.0005	
Negative symptoms	12.8	5.7	12.7	6.2	0.65	
Disorganized symptoms	5.5	2.7	5.7	3.1	0.52	
Excited symptoms	5.3	2.1	5.5	2.7	0.81	
Depressive symptoms	7.5	3.1	7.5	3.0	0.56	
Antipsychotics (%)					0.24	
Medication naïve	17.9		23.7			
Oral monotherapy	71.7		66.3			
Polypharmacy/depot	8.7		7.9			
Haloperidol equivalents ⁴	6.3	3.9	6.2	3.9	0.80	

¹ Average estimate based on age categories; ² Higher inpatient care reflects care in that period; ³ No detailed information on diagnosis; ⁴ Based on Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. (2010) Antipsychotic dose equivalents and dose-years: A standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67: 255-262.

Table S2

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Age	0.109	0.4	0.003*	1.1	1.0	1.2
Living with others	-1.204	0.8	0.14	0.3	0.06	1.5
Negative symptoms	-0.151	0.09	0.076	0.9	0.7	1,0
Disorganized symptoms	0.082	0.1	0.54	1.1	0.8	1.4
Excited symptoms	-0.168	0.2	0.49	0.8	0.5	1.4
Neuroticism	-0.125	0.07	0.059	0.9	0.8	1.0
Passive coping	0.163	0.1	0.25	1.2	0.9	1.6

* Significant association

Supporting information legends

S1 Table

Demographic data of subjects whose status was known at the end of the measurement period (n = 424) and subjects whose status was unknown (n = 190). The last column contains demographic information of Wiersma et al. (1998) for comparison

S2 Table

Pooled results of Cox regression analysis of imputed dataset (n = 10)

S1 Dataset

Dataset used for the survival analyses. Both recent dataset and the dataset of Wiersma et al. (1998) are included.

Figure 1

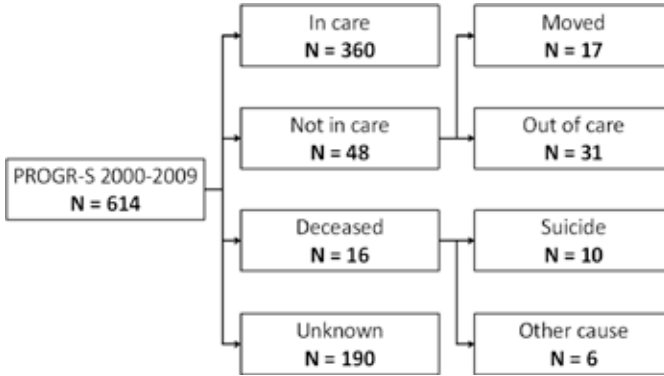


Figure 2

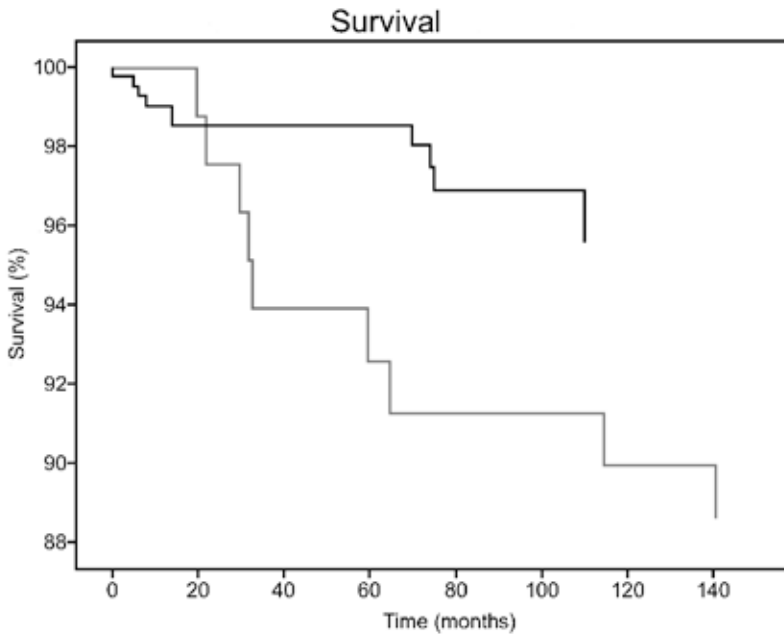


Figure Legends

Figure 1

Flow diagram of patient status at July 2011, the unknown group was lost to follow up and not included in analysis

Figure 2

Survival curves of both samples, the known PROGR-S sample (n = 424; black) censored for patients that were out of care at a certain point in time; a graph based on Wiersma et al., 1998 [3] (n = 85; gray) is shown for referential purposes Hieronder de figuren 1 en 2

Tables**Table 1**

Overview of potential predictors of suicide for the suicide group and the other patients from the original dataset

	Suicide		Others	
	Mean/%	SD	Mean/%	SD
Age	35.8	9.2	28.3	8.9
Gender (% male)	70.0		71.3	
Living with others (%)	20.0		45.2	
Having occupation (%)	60.0		54.3	
IQ	109.4	27.5	96.4	17.7
Positive symptoms	7.7	2.5	7.8	3.6
Negative symptoms	9.6	3.7	13.0	5.7
Disorganized symptoms	5.1	2.7	5.5	2.7
Excited symptoms	4.9	1.3	5.4	2.1
Depression	10.7	9.2	13.1	8.8
Suicidal thoughts	0.9	1.5	0.8	1.2
Neuroticism	33.8	7.8	37.7	7.9
Active coping	19.3	3.0	16.9	3.7
Passive coping	14.9	4.2	15.2	4.2

Table 2

Results of Cox regression analysis of complete cases in original dataset (n = 7)

	B	SE	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Age	0.2	0.1	0.003*	1.2	1.1	1.3
Living with others	-2.3	1.2	0.057	0.1	0.009	1.1
Negative symptoms	-0.2	0.1	0.054	0.8	0.6	1.0
Disorganized symptoms	0.4	0.2	0.051	1.5	1.0	2.3
Excited symptoms	-0.9	0.5	0.116	0.4	0.1	1.2
Neuroticism	-0.3	0.1	0.007*	0.8	0.6	0.9
Passive coping	0.5	0.2	0.036*	1.6	1.0	2.5

* Significant association

Over de auteurs

Dhr. prof. dr. A. Aleman, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie bij de afdeling Neurowetenschappen van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de afdeling Psychologie van de Rijksuniversiteit Groningen

Dhr. dr. D.P. de Beurs PhD, onderzoeker bij het NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg

Dhr. dr. C.G. Blankevoort, psycholoog in opleiding tot gezondheidszorgpsycholoog, werkzaam op de Voortgezette klinische behandelafdeling, Ouderenpsychiatrie Lentis te Zuidlaren en bij de Ambulante ouderenpsychiatrie Lentis in Groningen

Mw. dr. M.K. de Boer is psychiater en onderzoeker bij het Universitair Centrum Psychiatrie (UCP), Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. R. Bruggeman, psychiater, behandelaar en onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum Onderzoekcentrum en het Universitair Centrum Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. S. Castelein, socioloog en senior onderzoeker, werkzaam bij Lentis Research te Groningen en Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. M.H. Eendebak, arts in opleiding tot psychiater, momenteel werkzaam bij het Centrum Integrale Psychiatrie van Lentis te Groningen

Dhr. F.D. van Es, psychiater, behandelaar en onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum en het Universitair Centrum Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. H. Knegtering is psychiater, opleider en hoofd van Lentis Research bij Lentis Groningen, is tevens senior onderzoeker NeuroImaging Center, UCP en Rob Giel Onderzoekcentrum, Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. drs. S. Kremer, filosoof en PhD student, werkt als onderzoeker bij FPC Dr. S. van Mesdag te Groningen

Mw. J.S. de Lange, MSc MD, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. E.J. Liemburg, bioloog, onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum en NeuroImaging Center van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. prof. dr. R.A. Schoevers is psychiater, opleider en hoofd van het Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. M. Swart is psycholoog en onderzoeker bij Lentis Groningen

Mw. dr. E. Visser, bewegingswetenschapper, onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. prof. dr. D. Wiersma is emeritus hoogleraar Klinische Epidemiologie van Psychiatrische Stoornissen, Universitair Medisch Centrum Groningen

Redactie

Stynke Castelein
Jos de Keijser
Rikus Knegtering (*hoofdredacteur*)
Swanny Kremer
MARIKE LANCEL

Secretariaat

Anneke Scholtens
Postbus 128
9470 AC Zuidlaren
ggzetwetenschappelijk@lentis.nl

Ontwerp en productie

Klaas van Slooten, bno

Oplage

1000 exemplaren

ISSN 1389-1715



