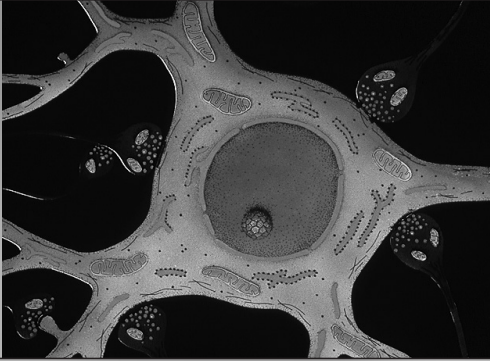


Supplement bij Neuron 2006; Vol 11 (Nr 6)



Remissie bij schizofrenie

A De Nayer, A Masson, B Delatte, M-A Domken,
M Floris, B Gillain, E Stillemans, V Dubois, L Mallet,
O Pirson, J Detraux

INHOUD

1. Inleiding: het begrip remissie
2. Historische evolutie van de diagnostiek
3. Definities van remissie
 - 3.1. Algemene semantiek
 - 3.2. Remissie beschreven bij niet-psychiatrische aandoeningen, definities die ermee gepaard gaan en richtlijnen die eruit voortvloeien
 - 3.3. Remissie beschreven bij depressie
 - 3.3.1. Remissie: vroeger onderzoek
 - 3.3.2. Herstel
 - 3.3.3. Terugval en recidief
 - 3.4. Remissie bij schizofrenie
 - 3.4.1. Remissie: vroeger onderzoek
 - 3.4.2. Respons
 - 3.4.3. Stabilisatie
 - 3.4.4. Herstel
 - 3.4.5. Terugval en recidief
 - 3.4.6. Genezing
 - 3.4.7. Tussenstappen om een normaal leven te bereiken bij schizofrenie
 - 3.4.8. Het model van de Belgische groep
 - 3.4.9. Factoranalyses bij schizofrenie
 - 3.4.10. Remissie bij schizofrenie: voorlopige conclusie
 - 3.4.11. Verband met de bestaande schalen: PANSS, PECC, CGI
4. Remissie en resultaten van psychofarmacologische studies
 - 4.1. Is remissie een realistische optie bij de aanpak en behandeling van schizofrenie?
 - 4.2. Stabilisatie en remissie: zijn dit synoniemen?
 - 4.3. Kan remissie worden beïnvloed door de behandeling?
 - 4.3.1. Patiënten aanvankelijk niet in de fase van opklaring
 - 4.3.2. Patiënten in de fase van opklaring bij het begin van de studie
 - 4.4. Is remissie een valide en klinisch belangrijk concept?
 - 4.4.1. Patiënten die aanvankelijk niet in de fase van opklaring zijn maar remissie bereiken op het eindpunt
 - 4.4.2. Vergelijking van patiënten in remissie met patiënten niet in remissie
5. Discussie
6. Conclusie

1. Inleiding: het begrip remissie

De prognose van schizofrenie is aanzienlijk veranderd door de komst van doeltreffendere geneesmiddelen die beter worden verdragen, maar ook door recente onderzoeksgegevens. Met de kwaliteit van de huidige zorg en de therapeutische mogelijkheden van deze nieuwe geneesmiddelen kunnen klinici de symptomen van hun patiënten nu verbeteren, zonder dat we echter van genezing kunnen spreken. Het is belangrijk dat stadium van remissie te definiëren en te valideren om de kliniek te verfijnen.

Nancy Andreasen, Will Carpenter, John Kane, Steve Marder en Daniel Weinberger (de 'US Expert Working Group') waren de grondleggers van dat concept. Verschillende Europese centra hebben daarna aan het begrip gewerkt. De Europese landen hebben op hun beurt ieder een ambassadeur uitgestuurd, bijvoorbeeld **Wolfgang Fleischhacker** voor Oostenrijk, **Jim van Os** voor Nederland (3), **Joseph Peuskens** voor België (4) en **Bernard Lachaux** voor Frankrijk, om in de Verenigde Staten het Europese standpunt te vertolken. Dankzij de transatlantische samenkomst van de twee groepen kon het concept worden verfijnd. Dit artikel beoogt aan te tonen dat remissie tegenwoordig een haalbare doelstelling is en een opmerkelijke evolutie mogelijk maakt, die veelbelovend is voor de patiënt, zijn omgeving en de psychiatrie. Dit nieuwe model zou moeten leiden tot een gemakkelijker interpretatie van het effect van de verschillende farmacologische en psychosociale behandelingen, maar ook van de evolutie van de patiënt, zijn functioneren en zijn levenskwaliteit.

De DSM IV-TR gebruikt het woord 'remissie' in het kader van schizofrenie, maar definieert het niet in zijn lexicon. Volgens Andreasen et al (2005) vereist de recentelijk verworven kennis op het terrein van schizofrenie een operationele definitie van remissie (2). Door de vooruitgang van de kennis over de etiologie, de fysiopathologie en het verloop van schizofrenie, die werden bestudeerd door middel van longitudinale studies, en de nieuwe ontdekkingen op het vlak van de genetica, is het inderdaad wenselijk dat er een nieuw instrument wordt ontwikkeld om die vooruitgang te codificeren. We gebruiken weliswaar het begrip respons, maar dat mist nuance. Als we de doeltreffendheid willen meten, hebben we een nauwkeurigere parameter nodig om

de verschillende tussenstappen tot het eindstadium, genezing, beter te kunnen definiëren.

In april 2003 werkte de 'Remission in Schizophrenia Working Group' een consensus uit over de definitie van remissie, die uitging van operationele criteria die toepasbaar waren op schizofrenie. Zo werd een absolute drempelwaarde voor de ernst van de diagnostische symptomen met consensus vastgelegd, waarbij men het voorbeeld volgde van het model dat bestaat voor stemmingsstoornissen (2).

De doelstelling: een gemakkelijk meetinstrument dat het mogelijk maakt tot een klinisch bereikbare doelstelling te komen.

Voorafgaand aan de genezing, moeten we remissie kunnen evalueren.

2. Historische evolutie van de diagnostiek

De diagnostiek van schizofrenie omvatte vanaf het begin van zijn bestaan het stigma van een ongunstige evolutie. Volgens **Kraepelin** vormde de evolutie naar dementia praecox een belangrijk criterium om de diagnose te stellen. In het bekende hoofdstuk IX 'Die endogenen Verblödungen' van zijn handboek 'Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte' (1913, achtste editie) (Engelse vertaling in 1919 met als titel 'Dementia Praecox and Paraphrenia'), schreef hij: "Er bestaat maar één manier om dit delicate en belangrijke diagnostische probleem op te lossen: de voorafgaande fases van de ziekte uitleggen door middel van de eindfase (5)".

Volgens **Bleuler** evolueert schizofrenie tijdelijk en kwalitatief zonder de minste regels: aanhoudende regressie, stabilisatie, plotselinge verergering, remissie zijn op elk ogenblik mogelijk. Hij legt de nadruk op de aanwezigheid van bepaalde symptomen, ongeacht de manier waarop de ziekte evolueert, continu of via acute fases. Die evolutie kan echter niet gepaard gaan met een restitutio ad integrum (6).

Kurt **Schneider** vermindert het belang van de evolutie bij de diagnosestelling en brengt pathognomonische

symptomen ter sprake, de zogenaamde eerste ordesymptomen zoals hallucinaties en psychisch automatisme (7).

Henry Ey schreef op zijn beurt "remissie met rest-symptomen is hét kenmerk van schizofrenie" (8).

We vermelden ter illustratie de meta-analyse van **Hegarty**, verschenen in de *American Journal of Psychiatry* in 1994. Hegarty heeft met monnikengeduld een meta-analyse uitgevoerd van 320 studies die dateerden van 1895 tot 1992 en niet minder dan 51.800 patiënten omvatten. Hij heeft zich tot taak gesteld de evolutie te volgen van 'dementia praecox', en vervolgens van schizofrenie. De patiënten werden gemiddeld 5,6 jaar gevolgd. Hij heeft 40,2% verbetering in het licht kunnen stellen. De criteria van verbetering waren weliswaar heterogeen, hetzij een verbetering van belangrijke symptomen of zelfs een totale remissie, hetzij een verbetering van het sociale gedrag. In deze historische studie onderscheiden we vier periodes:

- de eerste van 1895 tot 1925, een periode gekenmerkt door het gebrek aan behandeling en het gebruik van de criteria van Kraepelin. De verbetering kwam uit op een resultaat van 27,6%;
- in de tweede cohortte, van de jaren na 1930, waarin de concepten van Bleuler verdwijnen en de elektroshocks opkomen, steeg het percentage verbetering tot 34,9%;
- de derde periode van 1956 tot 1985, waarin de manier van diagnosticeren veranderde en er een transversale diagnostiek ontstond. Deze periode werd duidelijk gekenmerkt door het uitgebreide gebruik van neuroleptica. De gemiddelde verbetering bereikte waarden tot 48,5%;
- de vierde periode, nog steeds volgens Hegarty, na 1986, moest zich tevreden stellen met een lagere verbeteringsgraad, namelijk 36,4%. De nosografie van de criteria is weliswaar bindender omdat ze gebaseerd is op de DSM III (9).

We zouden de evolutie in verbetering doorheen al die periodes dus bifasisch kunnen noemen, met een verbetering van de prognose vanaf 1930 en vervolgens een achteruitgang vanaf de jaren 70.

Hoe valt die schijnbare regressie in de resultaten te verklaren?

Lexicon (naar 1-3).

	Français		English		Nederlands
Réponse	Amélioration globale dans la sévérité des symptômes (e.g. une baisse du score d'au moins 20% sur la PANSS) par comparaison au score initial.	Response	Global reduction in symptom severity (i.e. PANSS less than 20%) vs baseline.	Respons/reactie	Globale vermindering in de ernst van de symptomen (vb. 20% reductie in de totale PANSS score) t.o.v. beginwaarde.
Stabilisation*	Etat clinique ne variant plus pendant une certaine période, atteignant un niveau de fonctionnement supérieur, par rapport à l'état initial, obtenu ou non par un traitement.	Stable	Clinically state not progressing during a certain period of time, reaching a level of functioning, superior in comparison to the initial state, obtained or not by treatment.	Stabilisatie	Klinisch beeld dat zich gedurende een zekere periode niet meer heeft gewijzigd, met een niveau van functioneren dat superieur is t.a.v. persoonlijke beginwaarde, al dan niet bereikt door middel van een behandeling.
Résolution**	L'ensemble des symptômes diagnostiques sont assez faibles pour ne pas influencer le fonctionnement.	Resolution	Entirety of diagnostic symptoms low enough that there is no influence on functioning.	Opklaring	Het geheel van diagnostische symptomen is dermate laag dat ze het functioneren niet meer beïnvloeden.
Rechute	la résurgence des symptômes psychotiques avant ou durant la rémission.	Relapse	The recurrence of psychotic symptoms before or during remission.	Terugval	Het opnieuw aan de oppervlakte komen van psychotische symptomen voorafgaand aan of gedurende remissie.
Rémission***	Stade de longue résolution (depuis au moins 6 mois). Score égal à trois (faible) ou moins pour chacun des 8 items suivants sur la PANSS depuis au moins 6 mois: délire, troubles de la pensée, comportement hallucinatoire, affect émoussé, retrait social passif/apathique, manque de spontanéité et flot de conversation, maniérisme et affectation, contenu de la pensée extraordinaire.	Remission	Sustained period (at least 6 months) of resolution. PANSS score of ≤ 3 (mild) or less simultaneously on the following 8 items during a minimum period of 6 months: delusions, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, blunted affect, passive/apathetic social withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversation, mannerisms and posturing, unusual thought content.	Remissie	Meer langdurige periode van opklaring (gedurende 6 maanden). Score drie (licht/mild) of lager voor alle 8 volgende items op de PANSS gedurende 6 maanden: waarvoorstellingen, conceptuele desorganisatie, hallucinair gedrag, afgestompt gevoel, passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid, gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit, maniërisme en poses, ongewone gedachteninhoud.
Rétablissement	Stade de longue rémission, sans symptômes (symptômes clé se situent assurément au niveau de la "normalité"), avec une amélioration du fonctionnement, cognition, et qualité de vie. Plus longtemps/ plus tardivement que la rémission. Le rétablissement n'exclut pas la nécessité d'un traitement.	Recovery	Sustained period of remission, no symptoms (or better), with improvements in functioning, cognition, and quality of life. Longer/ later than remission. Recovery does not exclude need for treatment.	Herstel	Meer langdurige en meer uitgesproken vermindering van symptomen dan in remissie. Het niveau van functioneren, cognitie en levenskwaliteit zijn hoger. Langer/ later t.o.v. remissie. Herstel sluit de noodzaak van (onderhouds)behandeling niet uit.

Lexicon (naar 1-3).

	Français	English	Nederlands
Récidive	Une réapparition de la psychopathologie schizophrénique après l'atteinte du rétablissement.	Recurrence The reappearance of schizophrenic psychopathology after attaining recovery.	Recidief Het weer verschijnen van de schizofrene psychopathologie na het bereiken van herstel.
Guérison	Rétablissement persistant. Le patient atteint le niveau maximum de ses capacités antérieures. Asymptomatique, un traitement d'entretien n'est plus de mise. La normalité peut être évoquée.	Cure Continued recovery. Regaining maximum capacities. Total absence of symptoms, no need for treatment.	Genezing Blijvend herstel. Een toestand waar geen symptomen meer worden teruggevonden, sociaal en professioneel functioneren zonder problemen verloopt, een goede kwaliteit van leven bestaat. Bij genezing is geen onderhoudsbehandeling meer vereist.

* description par le groupe d'un terme utilisé souvent en clinique
 ** aussi appelée rémission partielle ou rémission selon le seul critère de sévérité
 *** aussi appelée rémission complète (sévérité + temps)

Eenzijds zien we een verbetering als gevolg van de introductie van de neuroleptica, anderzijds een achteruitgang te wijten aan historische veranderingen (de DSM III en de DSM III R, de nosografische instrumenten van dat tijdperk, brachten met zich mee dat het idee van een ongunstige evolutie noodzakelijk was om de diagnose te stellen, wat onvermijdelijk leidde tot een selectie van patiënten met een ongunstigere prognose).

Laten we ter illustratie een andere belangrijke studie citeren, die van **Mac Glashan**, verschenen in *Schizophrenia Bulletin* in 1988. Het gaat om een selectieve review van Amerikaanse studies. Hij beschouwt schizofrenie als een chronische ziekte met een ongunstigere evolutie dan de andere psychische aandoeningen. De somatische morbiditeit en de mortaliteit zijn hoog, in de evolutie ontstaan niet systematisch deficits, de prognose is dus heterogeen en door het gebruik van strikte criteria kunnen gemakkelijker betrouwbare prognostische factoren bepaald worden.

Mac Glashan onderscheidde een dertigtal vormen van evolutie, waarvan 8 hoofdvormen. Volgens deze studie bestaat remissie niet, maar is belangrijke symptomatische verbetering en een significante functionele recuperatie mogelijk (10).

Müller en Ciompi vermeldden in 1976 in hun beroemde zogenaamde *Studies van Lausanne* en *The Relationship between anamnestic factors and*

the courses of schizophrenia de mogelijkheid van symptomatische remissie met functionele recuperatie. Ze beschreven op basis van een reeks dossiers van het universitair psychiatrisch ziekenhuis van Lausanne 9 verschillende vormen van evolutie (11) (**Figuur 1**).

In een studie verschenen in *Schizophrenia Bulletin* 1980, evalueerde Ciompi de verschillende therapeutische strategieën. In het artikel *Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics*, maken ze op hun beurt gebruik van drie periodes om de resultaten te interpreteren. Volgens de auteurs lijkt er geen verschil in evolutie te bestaan voor de jaren 1933 en voor de jaren 1953. De eerste datum komt overeen met de introductie van actieve therapieën met in het bijzonder de elektroshocktherapie, de tweede duidt de ontdekking van de neuroleptica aan (12).

Slechts dankzij de introductie van de neuroleptica, na 1953, werd het mogelijk om het ziekteverloop te wijzigen.

Watt et al (13) en **Shepherd et al** (14) hebben de evolutie van schizofrenie beschreven tijdens een opvolgperiode van 5 jaar (**Figuur 2**). **Möller & von Zerssen** (15) onderscheidden 7 groepen (**Figuur 3**). Deze 3 studies wijzen duidelijk op een sterk verschillende evolutie. Dat verschil werd op een opmerkelijk vergelijkbare manier teruggevonden door deze 3 onderzoeksgroepen. Het

begrip van de ongunstige evolutie dat werd ontwikkeld door Kraepelin, vinden we niet terug in deze gegevens.

Het begrip remissie gaat in tegen de ongunstige evolutie die traditioneel wordt beschreven bij schizofrenie.

Laten we na die verschillende studies onze historische evolutie hernemen op basis van nosografische instrumenten. We zijn dus aanbeland bij de DSM III, die de terugkeer naar het premorbide functioneren als ongewoon betitelt. De DSM III noemt dit zo zeldzaam dat het voor sommigen een reden is om de diagnose in twijfel te trekken. In de DSM III R wordt die bewoording genuanceerd, meer zelfs: tijdens de evolutie is het functioneren duidelijk lager dan het hoogst bereikte niveau voor het begin van de aandoening. Niettemin wordt de mogelijkheid van een volledige remissie vermeld.

In de DSM IV worden dan weer meerdere vormen van evolutie beschreven, van volledige remissie tot aanhoudende progressie.

De ICD 10 spreekt van een variabele en niet noodzakelijk chronische, aanhoudende evolutie. In bepaalde gevallen zien we een volledige of bijna volledige remissie.

Dit historische traject maakt het mogelijk een aanzet te geven tot een voorlopige conclusie: schizofrenie wordt sinds het begin van de diagnostiek tot vandaag nog gekenmerkt door een extreem ongunstige prognose. Het begrip remissie, dat ingaat tegen dat concept, krijgt slechts zeer geleidelijk vorm binnen het kader van de huidige nosografische criteria.

3. Definities van remissie

3.1. Algemene semantiek

De verschillende groepen hebben natuurlijk grondig gewerkt aan een definitie en hebben voor de Nederlandse vertaling de Dikke van Dale, het Groot woordenboek der geneeskunde, en het Pinkhof Medisch Woordenboek gebruikt (Tabel 1).

3.2. Remissie beschreven bij niet-psychiatrische aandoeningen, definities die ermee gepaard gaan en richtlijnen die eruit voortvloeien

Ondanks het belang van een definitie van remissie blijft die tot nu toe onnauwkeurig. De definities van remissie, maar ook de definities van klinische respons (*response*), herstel of tijdelijke volledige recuperatie (*recovery*), genezing of definitieve volledige recuperatie (*cure*), terugval (*relapse*), en recidief, zijn heel verscheiden. Bovendien beschouwen sommige auteurs in de literatuur bijvoorbeeld remissie en herstel als hetzelfde (16).

Het is dus nuttig om de definitie van remissie bij niet-psychiatrische aandoeningen meer in detail te bekijken. Als we dat doen, stellen we vast dat er twee strekkingen zijn: remissie bij aandoeningen die gericht zijn op genezing en remissie bij progressieve aandoeningen die niet gericht zijn op genezing. Het eerste model wordt het **lenigingsmodel** (*abatement model*) genoemd (2), bijvoorbeeld: een non-Hodgkin lymfoom; de criteria berusten op de voorwaarden van een normale gezondheid, gebrek aan bewijs van een lymfoom, de grootte van de lymfeknopen, vermoeidheid, etc. (17). Idem voor reumatoïde artritis, men spreekt van afwezigheid van vermoeidheid, ochtendstijfheid, pijnlijke, gevoelige of gezwollen gewrichten, de sedimentatiesnelheid en terugkeer naar normale waarden van de rode bloedcellen (18).

De andere soort ziekte wordt gekenmerkt door progressie die niet gericht is op genezing, het gaat om een **remissie-herstelmodel**. Het voorbeeld dat we daarbij kunnen geven is multiple sclerose. Multiple sclerose is in 85% van de gevallen recurrent en remitterend; die vormen worden 'secundair progressieve multiple sclerose' genoemd. Dat laat vermoeden dat remissie gepaard gaat met restletsels (19).

Welk model kiezen we het best voor schizofrenie? Om ons te helpen hebben we het concept remissie binnen de psychiatrie onderzocht, omdat remissie als concept wordt gebruikt in het kader van depressie, maar tot nu toe niet werd gestandaardiseerd voor psychotische aandoeningen (20).

Zo hebben we vastgesteld dat gezien schizofrenie altijd wordt gekenmerkt door chroniciteit, het remissie-herstelmodel geschikter lijkt te zijn dan een model dat gebaseerd is op het volledig verdwijnen van de symptomen.

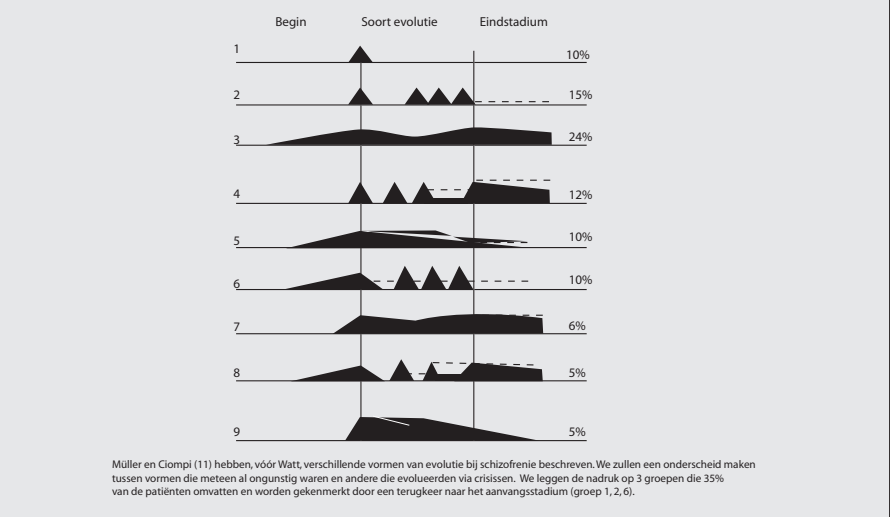
3.3. Remissie beschreven bij depressie

3.3.1. Remissie: vroeger onderzoek

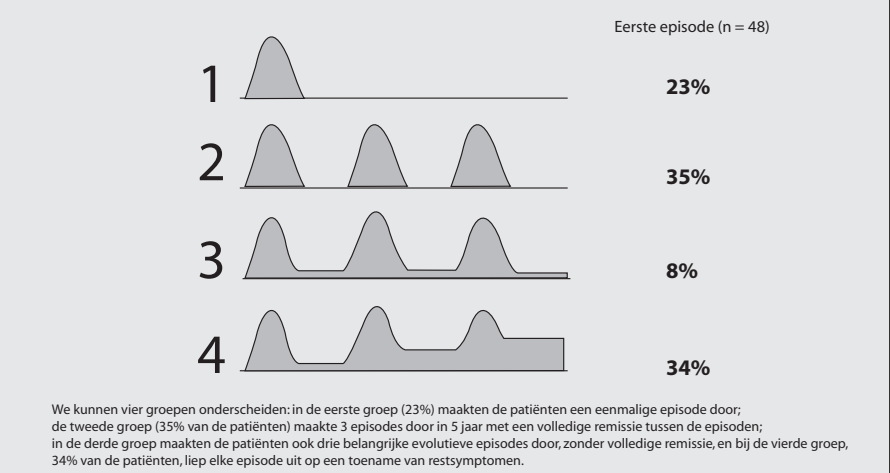
Andere psychiatrische aandoeningen, zoals depressieve stoornissen, definiëren remissie niet als volledige afwezigheid van kenmerkende symptomen van depressie, maar als een toestand waarbij de parameters een minimale intensiteit vertonen met slechts een licht onvermogen tot gevolg (2). Uit het model van **Frank et al** (16) en **Kupfer** (20), welbekend maar vaak verkeerd geïnterpreteerd (Figuur 4), kunnen we opmaken dat een remissie zonder enig symptoom mogelijk is. De tekst van Frank et al (16) sluit echter elke twijfel uit: de drempelwaarde van remissie overschrijdt de gradatie 'minimaal' niet.

Volgens Frank et al (16) "komt een gedeeltelijke remissie overeen met een periode van verbetering

Figuur 1: Evolutiemodellen van schizofrenie (11).



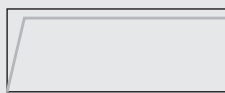
Figuur 2: Evolutie van schizofrenie tijdens een opvolgperiode van 5 jaar (13,14).



Figuur 3: Lineaire (1-4) en golvende (5-7) regressie bij 3 patiëntencohortes (A,B,C) met schizofrenie (15).

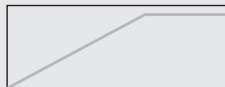
1. Snelle evolutie naar ernstige eindstadia (zoals dementie door schizofrenie)

- A 5 – 18%
B 1% ± 0.69
C 0



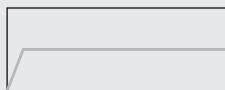
2. Langzame evolutie naar ernstige eindstadia (zoals dementie door schizofrenie)

- A 10 – 20%
B 12% ± 2.27
C 8% ± 2.44



3. Snelle evolutie naar matige of lichte eindstadia (zoals een stadium met deficits)

- A nauwelijks meer dan 5 %
B 2% ± 0.97
C 4% ± 1.75



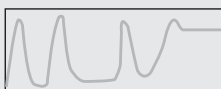
4. Langzame evolutie naar matige of lichte eindstadia (zoals een stadium met deficits)

- A 5 – 10%
B 23% ± 2.94
C 20% ± 3.61



5. Golvende regressie naar ernstige eindstadia (zoals een dementie door schizofrenie)

- A nauwelijks meer dan 5%
B 9% ± 1.99
C 3% ± 1.53



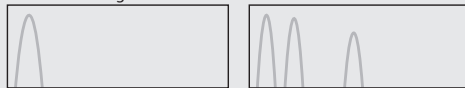
6. Golvende regressie naar matige of lichte eindstadia (zoals een stadium met deficits)

- A 30 – 40%
B 27% ± 3.1
C 22% ± 3.73



7. Golvende regressie die leidt tot een volledige remissie

- A 25 – 35%
B 22% ± 2.89
C 39% ± 4.39



Atypische regressie bij schizofrenie

- A ongeveer 5%
B 4% ± 1.37
C 4% ± 1.76



De auteurs onderscheiden 2 groepen: evolutie naar een dementie door schizofrenie, de ene snel, de andere geleidelijk. Twee groepen met een evolutie naar een stadium met deficits dat op twee manieren wordt bereikt, het ene acuut, het andere langzaam en progressief en ten slotte drie ambulante groepen, twee met een progressieve instelling van restsymptomen en de laatste groep met ongeveer 25% van de patiënten die op een golvende manier evolueren met pieken maar waarbij men een terugkeer ad integrum vaststelt.

waarbij de noodzakelijke symptomatische criteria om de diagnose van depressieve episode te stellen afwezig zijn, maar waarbij bepaalde minimale ziektesymptomen blijven bestaan". Volledige remissie wordt gekenmerkt door afwezigheid van symptomen.

Tabel 2 geeft de meest recente criteria voor depressie nog eens weer.

Volgens de ACNP vormt remissie het begin van herstel.

3.3.2. Herstel

Remissie wordt onderscheiden van herstel door de duur. Herstel betekent eigenlijk remissie van voldoende lange duur, waarvan we aannemen dat het zal blijven duren. Remissie treedt op na 6-12 weken, herstel na 4-9 maanden (16). De concepten remissie en herstel zijn meer gericht op de afname of verlichting van de symptomen. Die benadering biedt de mogelijkheid om realistische verwachtingen te creëren.

3.3.3. Terugval en recidief

Terugval wordt gedefinieerd als het opnieuw optreden van depressieve symptomen tijdens of na remissie, voor herstel is opgetreden (*falling back into*) (16, 21). Een terugval heeft als kenmerk dat het optreedt in het verloop van eenzelfde ziekte-episode. Wanneer zich na het herstel een nieuwe depressieve episode voordoet, wordt dat een recidief genoemd (21).

3.4. Remissie bij schizofrenie

Net als depressie vraagt ook een psychose om een goed gedefinieerde terminologie.

3.4.1. Remissie: vroeger onderzoek

De wetenschappelijke literatuur is doorspekt met verschillende criteria van remissie, maar geen enkele definitie maakt een vergelijkende analyse mogelijk (**Tabel 3**).

Uit tabel 3 kunnen we opmaken dat remissie omschreven wordt in termen van intensiteit en duur. Wat intensiteit betreft, wordt aan remissie op klinisch vlak niet de score 'nul' toegekend. 'Remissie' wordt

Tabel 1: Definitie van 'remissie'.

The New Oxford Dictionary of English

- a diminution of the seriousness or intensity of disease or pain; a temporary recovery

The Oxford English Reference Dictionary

- diminution of force or effect or degree (esp. of disease or pain); the temporary disappearance of symptoms

Dorland's Medical Dictionary

- diminution or abatement* of the symptoms of a disease; the period during which such diminution occurs

Dikke Van Dale

- het (tijdelijk) wegblijven of verminderen van koorts of andere ziekteverschijnselen

Groot woordenboek der geneeskunde

- (het terugzenden, verslappen, afnemen, ontspannen): het verminderen of afnemen van ziektesymptomen; ook die periode gedurende dewelke dit plaats vindt

Pinkhof Medisch Woordenboek

- (L. remissio = verpozing): tijdelijke afnemering of verdwijning van ziekteverschijnselen; vlg. intermissie

* Abatement: verzachting, aftrek, korting, bestrijding, leniging

Tabel 2: Criteria voor remissie bij depressie volgens het consensusrapport van het American College of Neuropsychopharmacology (21).

- Verwijzing naar 9 kritische symptomen volgens DSM-IV voor Majeure Depressie
- Moet prospectief worden gedocumenteerd gedurende 3 opeenvolgende weken
- Virtuele afwezigheid van symptomen
- Verklaard als niet meer dan 2/9 diagnostische symptomen aanwezig zijn en er anhedonie noch depressieve stemming aanwezig is

in de context van schizofrenie omschreven als een bijna volledige eliminatie van symptomen. Net zoals bij depressie kunnen er nog minimale symptomen aanwezig zijn. De factor 'tijd' is ook belangrijk. Remissie past in het kader van een tijdsduur.

3.4.2. Respons

Respons betekent een verandering in de kritische symptomen. Volgens de PANSS wordt deze gekenmerkt door een afname van de score met minstens 20% in vergelijking met de aanvangsscore. Het gaat dus om een algemene verbetering. Remissie is restrictiever.

3.4.3. Stabilisatie

Hoewel de term stabilisatie vaak gebruikt wordt in de kliniek, werd er vreemd genoeg nooit een definitie voor opgesteld. Stabilisatie wordt vaak gebruikt in de klinische praktijk, maar verwijst niet naar de intensiteit van de symptomen. De term definieert eerder een klinische

toestand die niet veranderd is in een bepaalde tijdsduur, waarbij een beter niveau van functioneren werd bereikt ten opzichte van de aanvankelijke toestand, al dan niet met behandeling.

3.4.4. Herstel

Kane et al (2003) hebben een onderzoek op touw gezet met de bedoeling een duidelijke definitie van remissie en herstel op te stellen (**Tabel 4**). 50 experts in de farmacologische behandeling van psychotische stoornissen in de Verenigde Staten hebben eraan deelgenomen. Aan de hand van het niveau van de bereikte consensus werden de criteria verdeeld in primaire (symptomen die volgens het panel de belangrijkste indicators van remissie en herstel zijn) en secundaire criteria (symptomen die niet door alle deelnemers werden beschouwd als criteria voor de definitie van remissie).

Volgens het panel vormen de positieve symptomen de belangrijkste indicator van remissie. De secundaire symptomen werden niet door alle deelnemers gekozen als criteria voor de definitie van remissie. Over herstel werd een eensgezind oordeel bereikt: er moet voldaan worden aan alle criteria in tabel 4; herstel onderscheidt zich door een heel hoog niveau van functioneren en zeer weinig symptomen (28).

Volgens **Lieberman et al** (2002) is remissie essentieel voor herstel (*recovery*). Zij staan langdurige, matige symptomen toe. Herstel veronderstelt duidelijk een brede waaier van normaal gedrag (1) (**Tabel 5**).

Een studie van **Robinson et al**, verschenen in de *American Journal of Psychiatry* in 2004 gebruikte een operationele variatie van deze criteria voor herstel en remissie. Er werden 118 patiënten

geanalyseerd, vanaf hun eerste psychotische episode. Ze hadden de diagnose schizofrenie (70%) of schizo-affectieve stoornis (30%) gekregen. Na 2 jaar bereikte 56,7% van de patiënten een symptomatische remissie en 37,9% een functionele en sociale verbetering. 13,7% bereikte de criteria die volgens de auteur kenmerkend waren voor 'full recovery' of een volledig herstel (29).

Bij gebrek aan recente gegevens zullen we cognitie niet opnemen in het concept remissie maar dit beschouwen als een noodzakelijk criterium voor herstel, wat een heel breed en veel ambitieuzer begrip is. Tot nu toe is er in de literatuur geen consensusdefinitie beschreven.

Voorlopige conclusie: remissie is niet hetzelfde als herstel, maar is het begin van herstel. Het begrip houdt een drempelwaarde en een tijdsduur in. Die drempelwaarde maakt integraal deel uit van de kernsymptomen; namelijk de diagnostische criteria van schizofrenie.

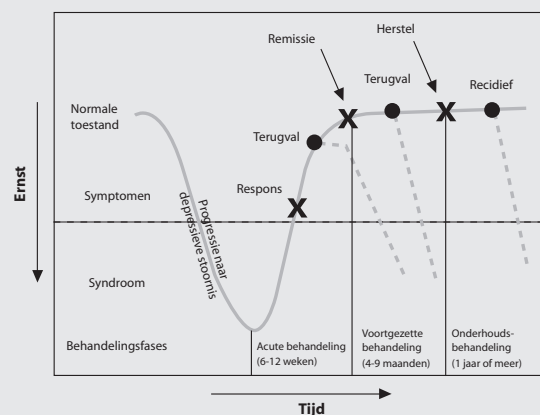
De drempelwaarde van remissie mag niet worden overschreden gedurende een bepaalde periode en veronderstelt zwakke of lichte symptomen onder het niveau van de 'diagnostische drempelwaarde' (een waarde waarbij het geheel en de ernst van de symptomen het niet meer mogelijk maken de diagnose met zekerheid te stellen). Remissie sluit niet uit dat een behandeling noodzakelijk is.

Wat te denken van de grenswaarde? Moet die gedefinieerd worden als 'afwezigheid van symptomen' of als symptomen 'onder de diagnostische drempelwaarde'? Het begrip drempelwaarde werd bewaard om aan te tonen dat bepaalde patiënten hun dagelijkse leven kunnen leiden zonder gehinderd te worden door symptomen. Die vaststelling werd bevestigd door een studie van **van Os** (2001), die uitwijst dat 20% van de normale populatie ooit in zijn leven een psychotische ervaring zal hebben (30).

Volgens de verschillende werkgroepen komt de afwezigheid van symptomen overeen met herstel (recovery) terwijl de aanwezigheid van symptomen 'onder de diagnostische drempelwaarde' remissie weergeeft. Herstel, het stadium dat volgt op remissie, veronderstelt een normalisatie van het functioneren en vereist altijd een voortzetting van de behandeling.

Volgens de meeste psychiaters is het belangrijkste doel bij de aanpak van schizofrenie het controleren van de symptomen of stabilisatie. Volgens **Marder**

Figuur 4: Evolutive fasen van depressie.



Behandelingsfasen gebaseerd op Kupfer DJ. (20)
Operatieve criteria gebaseerd op Frank E, et al. (16)

Tabel 3: Criteria voor remissie binnen schizofrenie: overzicht van de literatuur (1, 22-27).

<p>Lieberman et al (22)</p> <p>SADS-C + PD positieve symptomen (wantrouwen, wanen, hallucinaties, verstoorde verstaanbaarheid, vreemd gedrag) ≤ 3; CGI-S ≤ 3; CGI-C ≤ 2; gedurende 8 weken</p> <p>Volledige remissie = geen residuele symptomen op SAPS, negatieve symptomen ≤ 2 (licht) op SANS</p>
<p>Amminger et al (23)</p> <p>Volledige remissie = afwezigheid van hallucinaties, waanvoorstellingen, denkstoornissen, en katatoon gedrag gedurende 8 opeenvolgende weken</p>
<p>Eaton et al (24)</p> <p>≥ 3 maanden zonder hallucinaties, waanvoorstellingen, denkstoornissen, extreme psychomotorische stoornissen</p>
<p>Ho et al (25)</p> <p>Remissie van positieve symptomen (SAPS): totale scores van psychotische en verwarde symptomen ≤ 2 (licht) gedurende 8 weken</p>
<p>Curtis et al (26)</p> <p>Totale BPRS < 30; SANS affectieve uitvlakking < 3 (matig); SANS afrasie, anhedonie, willoosheid, aandacht < 2 (licht); GAF > 60;</p> <p>geen psychotische symptomen > 1 maand; 3 maanden zonder ziekenhuisopname; niet meer dan één residueel symptoom; op het werk of elders samenkomen met vrienden.</p>
<p>Yen et al (27)</p> <p>Gemiddelde scores op de drie PANSS subschalen ≤ 2 (minimaal)</p>
<p>Liberman et al (1)</p> <p>Alle items voor positieve en negatieve symptomen op de BPRS ≤ 4 (matig) gedurende 24 maanden</p>
<p>SADS-C + PD = Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia Change + Psychosis and Disorganisation Scale; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity CGI-C = Clinical Global Impression – Change SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale GAF = Global Assessment of Functioning PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale</p>

Tabel 4: Definitie van remissie en herstel bij psychose (28).

Eerste lijn	Remissie		Herstel
	Hoge tweede lijn	Andere tweede lijn	Eerste lijn
<ul style="list-style-type: none"> Ernst van positieve symptomen 	<ul style="list-style-type: none"> Ernst van cognitieve/verwarde symptomen Ernst van negatieve symptomen Ernst van depressieve symptomen 	<ul style="list-style-type: none"> Betekenisvolle relatie met omgeving Vermogen om onafhankelijk te leven Functioneren in beroep en opleiding 	<ul style="list-style-type: none"> Functioneren in beroep en leersituaties Betekenisvolle relatie met sociale omgeving Ernst van negatieve symptomen Vermogen om onafhankelijk te leven Ernst van positieve symptomen Ernst van cognitieve/verwarde symptomen Ernst van depressieve symptomen
<p>- primaire criteria: symptomen die het panel over het algemeen beoordeelt als de belangrijkste indicators van remissie/herstel</p> <p>- secundaire criteria: symptomen die niet door alle deelnemers gekozen werden als criteria voor de definitie van remissie</p>			

gaan naar een grotere betrokkenheid van de patiënten (*client-centered*). Mensen met chronische ziekten moeten zich beter kunnen integreren in de maatschappij en autonoom beslissingen kunnen nemen, kortom verantwoordelijkheid opnemen voor zichzelf (*empowerment*). Die benadering omvat psycho-educatie, cognitieve gedragstherapie, training van sociale gewoonten en kan gemeenschapsdienst omvatten. Het model is optimistischer en draagt dus hoop met zich mee (31).

3.4.5. Terugval en recidief

De term terugval wordt vaak gebruikt in de psychiatrische kliniek, maar is niet nauwkeurig gedefinieerd. De term gaat uit van een verergering van de symptomen na een fase van stabilisatie. De literatuur biedt tot hertoe geen eensluidende definitie die het mogelijk maakt terugval en recidief van elkaar te onderscheiden in het kader van schizofrenie. Gezien de doelstelling van dit artikel over remissie kunnen we dit hiaat niet omzeilen en dus stellen we volgende definitie voor (**Figuur 7d**).

- terugval wordt gedefinieerd door het opnieuw optreden van psychotische symptomen **voor of tijdens** remissie;

(2005) moet dat model van herstel vervangen worden door een model dat meer belang hecht aan een betere levenskwaliteit en een verbetering van de functionele capaciteiten. Dat houdt helemaal

niet in dat de kritische kenmerken van de acute fase genegeerd mogen worden, of dat ze niet adequaat moeten worden behandeld. De bedoeling van Marder is om van controle van symptomen over te

- recidief zou kunnen worden beschreven als het opnieuw optreden van de psychopathologie van schizofrenie na het bereiken van herstel.

3.4.6. Genezing

De patiënt bereikt het maximale niveau van zijn vroegere capaciteiten. Hij wordt asymptomatisch. Een onderhoudsbehandeling is niet meer nodig. We kunnen over een normale toestand spreken.

De definitie van remissie bij schizofrenie volgt het voorbeeld van degene die gebruikt wordt bij depressie. De duidelijke en duurzame afname van symptomen zonder een volledige verdwijning ervan vormt de basis van die definitie. Het wordt onderscheiden van respons, stabilisatie, herstel en genezing en is bovendien meetbaar.

3.4.7. Tussenschappen om een normaal leven te bereiken bij schizofrenie

Respons veronderstelt de overgang van ziekte naar recuperatie. Als het gaat om gedeeltelijke recuperatie spreken we van opklaring. Of de respons nu definitief of tijdelijk is, de respons moet minstens zes maanden duren om als remissie erkend te worden. Recuperatie kan volledig zijn. Dat komt dan neer op herstel, wat ook tijdelijk of definitief kan zijn. In dat laatste geval spreken we van 'genezing'. Herstel kan bereikt worden met of zonder medicatie (Figuren 5 en 6).

Als tussenschappen naar een normaal leven onderscheiden we dus:

1. **respons**, een eenvoudige afname van symptomen;
2. **stabilisatie**, geen variatie gedurende een bepaalde periode met een hoger niveau van functioneren dan in de oorspronkelijke toestand;
3. **opklaring**, een voldoende laag niveau van het geheel van diagnostische symptomen om het functioneren niet te beïnvloeden;
4. **remissie**, gekenmerkt door een zwakke intensiteit

van de diagnostische kernsymptomen, dit wil zeggen zonder invloed op het functioneren gedurende minstens zes maanden;

5. **herstel**, lange asymptotische remissie met een verbetering van het functioneren, de gezondheidstoestand en de levenskwaliteit;
6. **genezing**, volledige afwezigheid van symptomen zonder terugval gedurende een heel lange periode en zonder behandeling.

3.4.8. Het model van de Belgische groep

We hebben eerder, in het kader van de depressieve stoornissen, het welbekende en goed aanvaarde model van **Frank et al** (16) en **Kupfer** (20) besproken. Naar analogie heeft de Belgische groep experts voor remissie een model voorgesteld dat weergegeven wordt in de **figuren 7a, 7b, en 7c**. Het model heeft een didactisch doel.

In de **figuren 7a en 7b** staan de verschillende niet-kernsymptomen soms in verband met de kernsymptomen of onderscheiden ze zich ervan. Tijdens de onderhoudsfase, gedurende zes maanden, stelt men kernsymptomen onder de diagnosti-

Tabel 5: UCLA operationele criteria voor herstel in schizofrenie (1).

Remissie van symptomen

- Score ≤ 4 (matig) op elk van de positieve en negatieve symptoompunten van de BPRS voor 2 opeenvolgende jaren

Functioneren in de beroeps- of schoolomgeving

- Ten minste de helft van de tijd met succes tewerkgesteld in een job in de privé-sector, of met succes aanwezig geweest op school voor ten minste de helft van de tijd gedurende 2 opeenvolgende jaren.
- Als > 60 jaar: actieve deelname in ontspannings-, familie- of vrijwilligersactiviteiten.

Relatie met een vertrouwenspersoon

- Ten minste eenmaal per week een bijeenkomst, sociale activiteit, maaltijd, ontspanningsactiviteit, telefoongesprek of andere interactie met een vertrouwenspersoon buiten de familie.

Zelfstandig wonen

- Alleen wonen zonder dagelijkse supervisie voor financiële zaken, boodschappen, koken, wassen, persoonlijke hygiëne of zonder dat recreatieve of vrijwillige activiteiten gestructureerd moeten worden.
- In staat om zelf activiteiten op te zetten en zelf zijn tijd in te delen zonder herinnering door familieleden of andere verzorgers.
- Hoewel de meesten waarschijnlijk alleen leven of met een huisgenoot, intiemere relatie of vriend, kunnen sommigen voldoen aan dit criterium als ze thuis wonen met familie waar dit wordt beschouwd als normaal voor de cultuur en de leeftijd.
- De persoon kan zijn invaliditeitsuitkering blijven krijgen zolang hij/zij halftijds of langer blijft deelnemen aan constructieve activiteiten.
- In de context van de persoonlijke culturele achtergrond en bepaalde geografische beperkingen en socio-economische factoren, heeft de persoon vrij hartelijke betrekkingen met zijn/haar familie. Dit kan beperkt zijn tot telefoongesprekken, correspondentie of gelegenhedenbezoeken (bv. feesten, familiebijeenkomsten).

sche drempelwaarde vast. Dat zijn de voorwaarden van remissie (Figuren 7a, 7b, en 7c).

3.4.9. Factoranalyses bij schizofrenie

Vooral **Andreasen et al** (32), maar ook andere auteurs (33-39) hebben via factoranalyse een onderscheid tussen 3 groepen voorgesteld:

- **negatieve symptomen; psychomotorische remming:**
 spraakarmoede, afname van spontane bewegingen, versterde gelaatsuitdrukking, bewegingsarmoede, afwezigheid van affectieve reacties, monotone stem;
- **desorganisatie:**
 inadequaat affect, spraakarmoede, onsamenhangende spraak, de draad kwijtraken, niet te onderdrukken nood om te praten, afleidbaarheid;
- **'psychoticisme' (psychotische dimensie); vervorming van de realiteit:**
 hallucinaties, wanen.

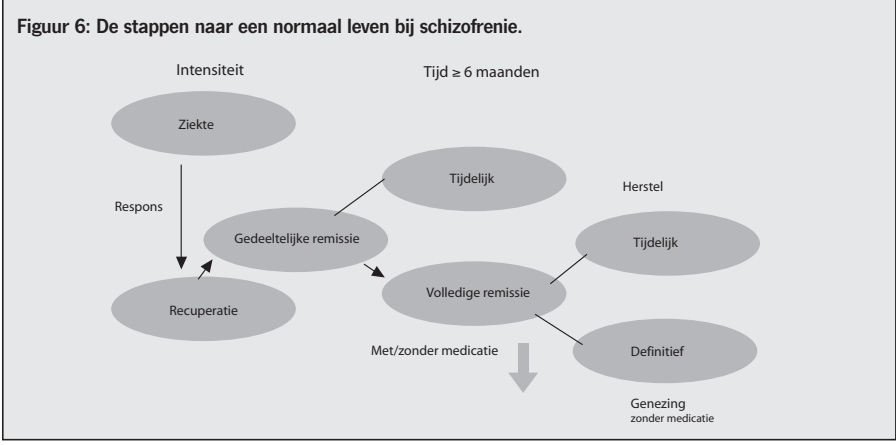
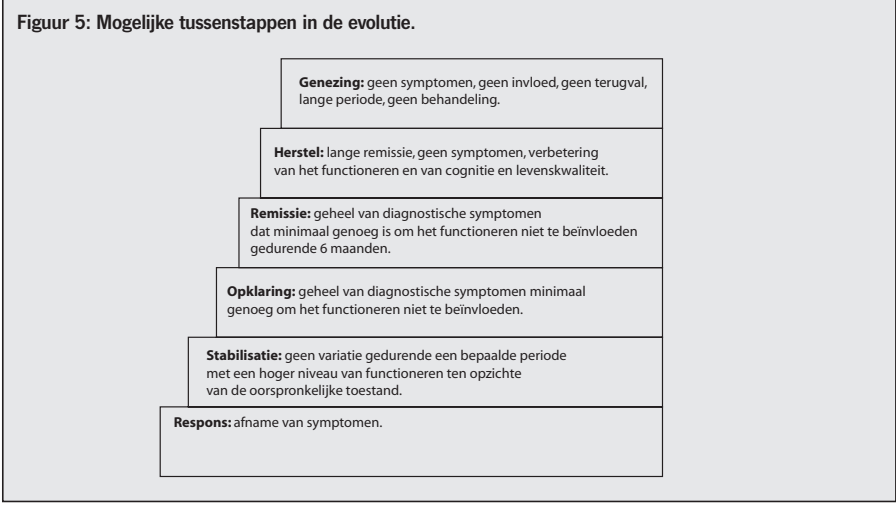
3.4.10. Remissie bij schizofrenie: voorlopige conclusie

Bij wijze van conclusie lijkt remissie in de geest van verschillende clinici gepaard te gaan met aanhoudende, matige en niet allesoverheersende symptomen, die geen lijden met zich meebrengen, waardoor het mogelijk wordt de verloren functionele en sociale capaciteiten te herwinnen gedurende een voldoende lange periode. We mogen dit begrip niet verwarren met een volledig verdwijnen van de symptomen en de gevolgen daarvan, wat men genezing noemt.

Remissie houdt in dat geen enkel diagnostisch (kern)symptoom het functioneren beïnvloedt.

3.4.11. Verband met de bestaande schalen: PANSS, PECC, CGI

Er werden meerdere schalen ontwikkeld om de kernsymptomen van schizofrenie te meten (Tabel 6). De PANSS genoot de voorkeur voor een analyse van remissie. Deze schaal omvat 30 symptomen met een score van 1 (geen) tot 7 (extreem), items over



Tabel 6: Schalen ontwikkeld om de kernsymptomen van schizofrenie te meten (32, 33, 35, 37, 39, 40).

Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)
Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
Brief Psychiatry Rating Scale (positive symptoms) (BPRS)(+)

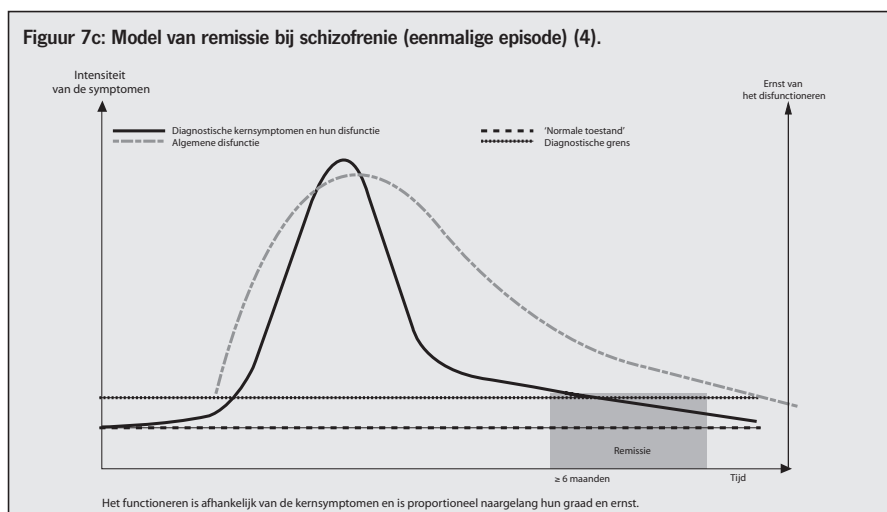
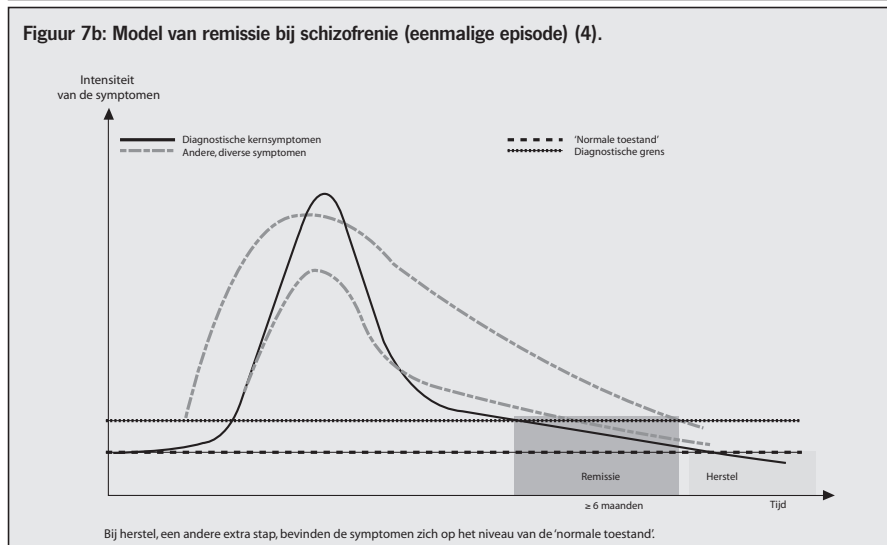
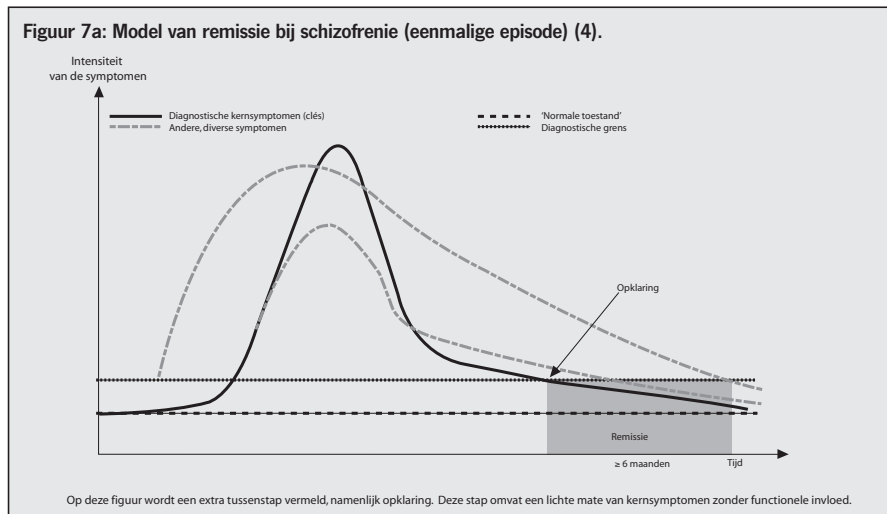
angst en depressie omvattend, waarbij de laagste score 30 en de hoogste ongeveer 210 bedraagt. **Kane et al** (28) hebben in 2003 de 'harde kernsymptomen' van schizofrenie heropgenomen. Ze gingen er terecht van uit dat dit de meest representatieve waren. 8 items werden geselecteerd als kernsymptomen van remissie: wanen, denkstoornissen, bizarre gedachteninhoud, hallucinatoir gedrag, maniërisme en poses, afgevlakt affect, passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid, gebrek aan spontaneïteit en aan een vloeiende conversatie. Elk van die items kan een score gelijk aan of kleiner dan 3 krijgen. Niveau 1 komt overeen met het PANSS-criterium 'geen', niveau 2 met 'minimaal', niveau 3 met 'zwak'. In **tabel 7** wordt een voorbeeld van symptomatologische intensiteit weergegeven.

Een score 3 wordt verdragen omdat ze geen invloed heeft op het denken, de sociale relaties of het gedrag. Het niveau 'mild' van de PANSS is dus aanvaardbaar als criterium voor remissie en dit over het geheel van de 8 items, gedurende minstens 6 maanden (**tabel 8**).

De recente publicatie van **Andreasen et al** (2) in de *American Journal of Psychiatry* stelt remissie voor als een onderzoeksinstrument en nodigt alle lezers uit om dit begrip te valideren of het in twijfel te trekken. Als de 8 kernsymptomen evenveel informatie geven over de toestand van remissie als de 30 andere, dan zou dat een enorme tijdswinst betekenen (zie 43 en **tabel 9**) (**Figuur 8**).

Het verband tussen de PANSS en de andere schalen wordt weergegeven in **tabel 10**.

In het project/de studie e-STAR (*electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry*), heeft men gekozen voor een vereenvoudigde PANSS-score per symptoom (dezelfde 8): score 1 komt overeen met score 3 of minder op de PANSS en score 2 komt overeen met alles wat hoger of ernstiger is. Voor het geheel van de 8 symptomen komt score 1 overeen met remissie (zonder tijdsfactor) (**Tabel 11**).



De PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) is een instrument dat onlangs werd ontwikkeld voor de evaluatie en opvolging van zowel ambulante als opgenomen psychotische patiënten.

De scores van de PECC (1-7) komen overeen met de volgende definities:

- 1 = afwezig
- 2 = twijfelachtig, grens van normaliteit
- 3 = aanwezig, weinig frequent, beperkte hinder,

- geen impact op functioneren
- 4 = frequent (< 50% van de tijd) enige hinder, matige impact op functioneren
- 5 = frequent (> 50% van de tijd) duidelijke hinder, duidelijke impact op functioneren
- 6 = frequent (> 50% van de tijd) uitgesproken hinder, ernstige impact op functioneren
- 7 = frequent (> 50% van de tijd) massale hinder, alle domeinen van functioneren verstoord, toezicht nodig.

Dit zijn 'vereenvoudigde' definities van de PANSS, die meer aangepast zijn aan de dagelijkse praktijk. In tegenstelling tot de PANSS zijn de definities identiek per evaluatieparameter. De vermelding 'geen impact op het functioneren' maakt de score 3 even aanvaardbaar als in het model van remissie. Twee symptomen van de PANSS komen niet voor in de PECC (**Tabel 12**). Volgens de voorlopige resultaten van een Zweedse studie (Helldin et al, persoonlijke mededeling) heeft dat echter weinig invloed op het aantal patiënten in remissie. Volgens De Hert blijkt de PECC geschikt te zijn om remissie te detecteren (De Hert et al, persoonlijke mededeling).

De CGI (*Clinical Global Impression of Algemene Klinische Impressie*), aangepast voor elk kernsymptoom, heeft betrekking op de algemene indruk van de toestand van de patiënt en vereist een bijzondere professionele kennis van het syndroom. De schalen van de CGI bestaan uit 3 aparte items. De sterke punten daarvan zijn: het eenvoudig gebruik, en dit bij alle soorten pathologie met of zonder comorbiditeit. De pogingen om de CGI te objectiveren leidden eigenlijk tot een schaal die al bestaat: de PECC.

Het concept remissie is gebaseerd op een duurzame verbetering van een klinisch beeld. Sommige auteurs hechten vooral belang aan het bestrijden van de floride symptomen van schizofrenie, terwijl anderen vooral de nadruk leggen op het belang van de resocialisatie. Die twee aspecten, die hoe dan ook met elkaar in verband staan via hun componenten, confronteren ons met de complexiteit van het bestudeerde terrein. De definitie van remissie omvat als diagnostisch inclusiecriteria een aangepast functioneren. Dat laatste is een pathognomonisch teken van een als 'positief' te beschouwen evolutie, of op zijn minst een subjectieve vooruitgang ten opzichte van de toestand voor de decompensatie.

4. Remissie en resultaten van psychofarmacologische studies

4.1. Is remissie een realistische optie bij de aanpak en behandeling van schizofrenie?

Door de resultaten van verschillende analyses kunnen we de conclusie trekken dat remissie wel

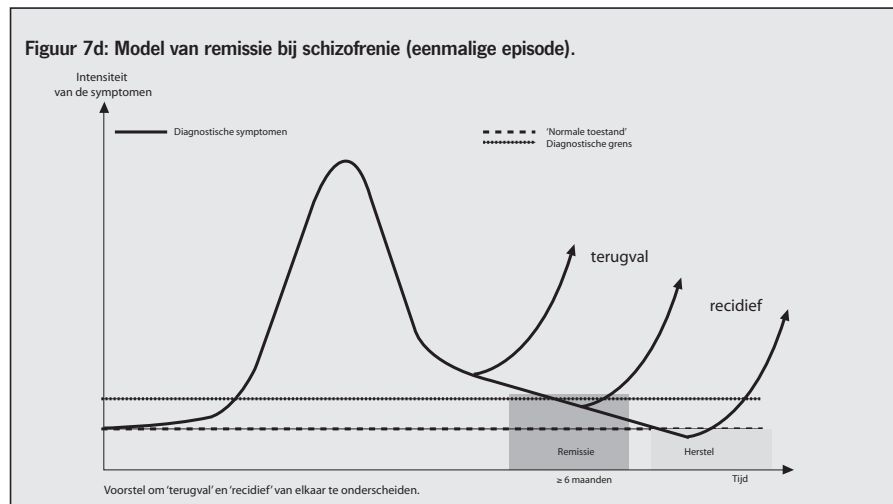
degelijk een haalbaar therapeutisch doel is. Hoewel ze als stabiel werden beschouwd (in deze studies) beantwoordde gemiddeld 35% (28-41%) van de schizofrene patiënten al aan de criteria van opklaring van hun primaire symptomen vanaf het begin van de studie (43-46, Helldin et al, persoonlijke

mededeling). De analyses toonden ook aan dat gemiddeld 37% (29-45%) van de patiënten voldeed aan de criteria van volledige remissie op het einde van de studie (43-46). Men kan dus bevestigen dat remissie niet alleen een theoretische of academische definitie is.

4.2. Stabilisatie en remissie: zijn dit synoniemen?

'Stabilisatie' is een wijd gebruikt begrip, terwijl er nochtans geen echte definitie van bestaat. Literatuurstudie laat zien dat de criteria om een schizofrene patiënt als gestabiliseerd te beschouwen heel verscheiden zijn (vb. 47-51). De aanvangswaarden van de totale PANSS-scores in bovengenoemde studies variëren tussen 56 (50) en 96 (52, subgroep 51).

Ondanks stabilisatie treedt bij een aantal schizofrene patiënten nog een positieve evolutie op, richting remissie. Stabilisatie is dus een minder strikt begrip dan remissie. De analyse van Lasser et al (46) toonde aan dat slechts 31,8% van de patiënten, die in het begin als 'stabiel' werden beschouwd, beantwoordden aan de criteria van opklaring.



Tabel 7: Voorbeeld van intensiteit, PANSS-wanen.

Niveau	Symptomen: wanen
1 Afwezig	Afwezig
2 Minimaal	Twijfelachtige pathologie, kan bij de bovengrens van de normale limieten liggen
3 Licht	Vage, niet-gekrystaliseerde en niet hardnekkig volgehouden wanen. Ze interfereren niet met het denkproces, de sociale relaties of het gedrag.
4 Matig	Een caleidoscopisch gebied van onvolledig gevormde, instabiele wanen of een paar goed gevormde waanvoorstellingen die soms met het denkproces, de sociale relaties of het gedrag interfereren.
5 Matig ernstig	Een groot aantal goed gevormde wanen waaraan hardnekkig wordt vastgehouden en die soms met het denkproces, de sociale relaties of het gedrag interfereren.
6 Ernstig	Een stabiele set van gekrystaliseerde, mogelijk gesystemiseerde wanen waaraan hardnekkig wordt vastgehouden en die duidelijk met het denkproces, de sociale relaties en het gedrag interfereren.
7 Extreem	Een stabiele set wanen die ofwel sterk gesystemiseerd ofwel bijzonder talrijk zijn, en belangrijke facetten van het leven van de patiënt domineren. Dat leidt vaak tot ongepast en onverantwoordelijke daden.

Tabel 8: Definities van de score 3 voor de 8 weerhouden remissiesymptomen van de PANSS (41, 42).

- **P1 Waanvoorstellingen:** aanwezigheid van één of twee **vage, niet-gekrystaliseerde en niet hardnekkig volgehouden** waanvoorstellingen. De waanvoorstellingen **interfereren niet** met het denkproces, de sociale relaties of het gedrag.
- **A9 Ongewone gedachteninhoud:** de gedachteninhoud is **ietwat** vreemd of idiosyncratisch, of bekende ideeën worden in een vreemde context geplaatst.
- **P3 Hallucinatoir gedrag:** één of twee duidelijk gevormde maar **weinig voorkomende** hallucinaties of een aantal **vage** abnormale waarnemingen die **niet** leiden tot vervormde **gedragingen** of gedachten.
- **P2 Conceptuele desorganisatie:** het denken is breedvoerig, oppervlakkig of paralogisch. Er zijn **moeilijkheden** bij het richten van de gedachten naar een doel. Wanneer de patiënt onder druk wordt gezet, **kunnen** de associaties losser worden.
- **A5 Maniërisme en poses:** Enigszins vreemde bewegingen of een **geringe** verstarring van de houding.
- **N1 Afgestompt gevoel:** veranderingen in de gelaatsuitdrukking en communicatieve gebaren **lijken** stijf, geforceerd, **kunstmatig** of **slecht** gemoduleerd te zijn.
- **N4 Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid:** de patiënt vertoont **af en toe** interesse in sociale activiteiten, maar neemt weinig initiatief. Gewoonlijk moeten **anderen** hem **eerst** benaderen voor hij zich met hen wil inlaten.
- **N6 Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit:** bij de conversatie neemt de patiënt **weinig** initiatief. Zijn antwoorden zijn **eerder** kort en zakelijk, waardoor de interviewer directe en suggestieve vragen moet stellen.

Figuur 8: Scoreformulier remissie in schizofrenie.

PANSSscores voor de 8 symptomen van remissie

1 : Afwezig
2 : Twijfelachtig
3 : Mild

Waanvoorstellingen: Aanwezigheid van één of twee *vage, niet-gekrystaliseerde*, en *niet hardnekkig volgehouden* waanvoorstellingen. De waanvoorstellingen *interfereren niet* met het denkproces, de sociale relaties of het gedrag.

Conceptuele desorganisatie: Het denken is breedvoerig, oppervlakkig, of paralogisch. Er zijn *moelijkheden* bij het richten van de gedachten naar een doel. Wanneer de patiënt onder druk wordt gezet, kunnen de associaties *losser* worden.

Hallucinatoir gedrag: Eén of twee duidelijk gevormde maar *weinig voorkomende* hallucinaties, of een aantal *vage* abnormale waarnemingen die niet leiden tot *vervormde gedragingen* of gedachten.

Afgestompt gevoel: Veranderingen in gelaatsuitdrukking en communicatieve gebaren *lijken stijf*, geforceerd, kunstmatig, of *slecht gemoduleerd* te zijn.

Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid: De patiënt vertoont *af en toe* interesse in sociale activiteiten, maar neemt *weinig* initiatief. *Gewoonlijk moeten* anderen hem eerst benaderen voor hij zich met hen wil inlaten.

Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit: Bij conversatie neemt de patiënt *weinig* initiatief. Zijn antwoorden zijn *eerder* kort en zakelijk, waardoor de interviewer *directe* en suggestieve vragen moet stellen.

Maniërisme en poses: *Enigszins* vreemde bewegingen of *een geringe* verstarung van de houding.

Ongewone gedachteinhoud: De gedachteinhoud is *ietwat* vreemd of idiosyncratisch, of bekende ideeën worden in een vreemde context geplaatst.

Scoreformulier Remissie in Schizofrenie

Patiënt :
 Datum :

	Criterium van toepassing
Waanvoorstellingen	<input type="checkbox"/>
Conceptuele desorganisatie	<input type="checkbox"/>
Hallucinatoir gedrag	<input type="checkbox"/>
Afgestompt gevoel	<input type="checkbox"/>
Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid	<input type="checkbox"/>
Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit	<input type="checkbox"/>
Maniërisme en poses	<input type="checkbox"/>
Ongewone gedachteninhoud	<input type="checkbox"/>

sinds < 6 maanden sinds ≥ 6 maanden

Remissiedempel

4 : Matig

Waanvoorstellingen: Aanwezigheid van ofwel een *caeleidoscopisch* gebied van onvolledig gevormde, instabiele waanvoorstellingen of van een paar goed gevormde waanideeën die *soms* met het denkproces, de *sociale relaties* of het *gedrag interfereren*.

Conceptuele desorganisatie: De patiënt is in staat om zich te concentreren als de berichten kort en gestructureerd zijn, maar de gedachtengang wordt los of irrelevant wanneer hij met complexere berichten wordt geconfronteerd of *onder minimale druk staat*.

Hallucinatoir gedrag: Hallucinaties komen *frequent*, maar niet voortdurend voort en het *denkproces* en *gedrag* worden slechts in geringe mate erdoor *beïnvloed*.

Afgestompt gevoel: Verminderde gelaatsexpressiviteit en een klein aantal expressieve gebaren *maken de patiënt tot een kleurloze verschijning*.

Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid: De patiënt *participeert passief* in de meeste sociale activiteiten, maar doet dat zonder veel interesse of haast *mechanisch*. Hij zal zich gemakkelijk op de achtergrond terugtrekken.

Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit: De conversatie *vlot niet* en lijkt onregelmatig of stokkend te verlopen. Vaak zijn *suggestieve vragen* vereist om de gewenste antwoorden uit te lokken en de conversatie verder te kunnen zetten.

Maniërisme en poses: De bewegingen zijn *merkelijk vreemd* of onsamenvattend of een onnatuurlijke houding wordt tijdens korte perioden *aangehouden*.

Ongewone gedachteinhoud: De patiënt heeft vaak *verwrongen gedachten*, die soms erg *bizar* lijken.

SR Kay, Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia, Brunner/Mazel 1991

4.3. Kan remissie worden beïnvloed door behandeling?

4.3.1. Patiënten aanvankelijk niet in de fase van opklaring

In het kader van de klinische studie StoRMi (*Switch to Risperidone Microspheres/Passage aux Microsphères de Risperidone*) bereikte 31% van de patiënten die zich in het begin van de studie niet in de fase van opklaring bevonden, op het einde de criteria van remissie; 50% voldeed enkel aan de criteria van opklaring (51).

De studie van Lasser et al (46) omvatte 394 patiënten met schizofrenie die maximum een jaar behandeld waren. In deze studie bereikte 20,8% van de patiënten zonder opklaring in het begin van de studie, remissie op het einde van de studie.

De Hert et al (45) evalueerden in een observationele, prospectieve en naturalistische studie (15 psychiatrische ziekenhuizen in België) over psychotische stoornissen 422 schizofrenen gedurende 1 jaar met behulp van de PECC. 276 van deze patiënten voldeden niet aan de criteria van opklaring in het begin van de studie. 58 (21%) voldeden aan de criteria van remissie bij de laatste evaluatie; 100 (36%) voldeden enkel aan de criteria van opklaring.

4.3.2. Patiënten in de fase van opklaring bij het begin van de studie

In de studie van Kissling et al (43) voldeed 79% van de patiënten aan de criteria van remissie. Bij Lasser et al (46) voldeed 84,8% aan de criteria van remissie op het einde van de studie, bij De Hert et al (45) 63%. Bij wijze van conclusie: personen met schizofrenie kunnen een toestand van remissie bereiken en behouden. Dit is een eerste stap naar herstel. Patiënten in de fase van opklaring in het begin van de studie behielden over het algemeen deze toestand (**Figuur 8**).

Niet enkel in de theorie onderscheidt remissie zich van stabilisatie. Volgens de beschikbare gegevens op dit moment kan remissie bij tot de helft of een derde van de gevallen bereikt worden.

4.4. Is remissie een valide en klinisch belangrijk concept?

4.4.1. Patiënten die aanvankelijk niet in de fase van opklaring zijn maar remissie bereiken op het eindpunt

Volgens de analyse van Lasser et al (46) komt de beoordeling van de arts met betrekking tot de verbetering van de patiënten die aanvankelijk niet in de fase van opklaring waren maar een toestand van remissie bereikten, op een zeer significante manier overeen met de beoordeling van de patiënt zelf. De verbetering van de scores op de PANSS en op de CGI-S (*Clinical Global Impression Severity*) komt inderdaad overeen met die op de SF-36 (Short Form, 36 vragen, zelfvragenlijst over levenskwaliteit). 76,8% van de patiënten omschrijft zichzelf, volgens de SF-36, met scores gelijkwaardig aan die van de 'normale' populatie.

4.4.2. Vergelijking van patiënten in remissie met patiënten niet in remissie

In de naturalistische studie van De Hert et al (45), waarbij de PECC werd gebruikt die de CGI en GAF omvat, tonen patiënten in remissie op het einde van de studie zowel een verbetering op het vlak van de symptomen als op het vlak van de klinische indruk en het algemene functioneren ($p < 0,0001$) (**Tabel 14**).

Patiënten in remissie lijken ook een beter inzicht te hebben in hun ziekte en hun symptomen ($p < 0,0001$). Volgens dezelfde studie vertonen patiënten in remissie, in vergelijking met degenen die niet in remissie zijn, een verbetering van het functioneren gemeten aan de hand van criteria voor persoonlijke hygiëne, huishoudelijke en professionele activiteiten ($p < 0,0001$). De voorlopige resultaten van een Zweedse studie (Helldin et al, persoonlijke mededeling) gaan in dezelfde richting.

In de studie van Lasser et al (53) is de uiteindelijke DAI (*Drug Attitude Inventory*) significant hoger ($p < 0,0001$) bij patiënten in remissie; er was geen enkele verbetering zichtbaar bij patiënten die niet in remissie waren. Patiënten in remissie toonden een verbetering voor elk van de 30 symptomen van de PANSS ($p \leq 0,02$).

De patiënten die niet in remissie waren, behaalden een hogere score voor elk van die items.

Volgens deze resultaten (**Tabel 15**) is remissie een gevalideerd en klinisch interessant concept (3): patiënten in remissie vertonen een verbetering van hun psychopathologische toestand en een betere levenskwaliteit in vergelijking met hun vroegere situatie en in vergelijking met degenen die dat stadium niet hebben bereikt. De verschillende vermelde studies hebben betrekking op een behandeling met risperidone, toegediend onder de vorm van een langwerkend preparaat. Het concept werd tot dusver onvoldoende geverifieerd met andere atypische antipsychotica. Uit de studies blijkt dat er correlatie bestaat (**Figuur 7c**) tussen de 8 geselecteerde items voor remissie en de algemene disfunctie.

De 8 kernsymptomen die gebruikt worden voor de definitie van remissie geven de algemene psychopathologische fenomenen en hun gevolgen waarheidsgetrouw weer.

5. Discussie

We hebben aangetoond dat de criteria van remissie klinici de mogelijkheid bieden om vanaf nu objectieve parameters te gebruiken waarmee de patiënten hun vorderingen kunnen opvolgen. Net zoals we referenties als de MMS gebruiken bij de klinische beoordeling van Alzheimer, beschikken we nu over een nieuwe manier om de klinische verbetering van een patiënt met schizofrenie te bepalen aan de hand van parameters.

Wat de zuivere parametrische doelstellingen betreft, zijn de criteria van remissie in overeenstemming met de criteria van de PANSS, op zijn minst voor het stadium van remissie. We zouden kunnen spreken van de 'mini-PANSS van remissie'. Opnieuw zouden vergelijkende studies die worden uitgevoerd met de totale PANSS het mogelijk maken om te onderzoeken of die mini-PANSS van remissie toepasbaar is op andere stadia, zoals het acute of intermediaire stadium. Die benaderingswijze zou het mogelijk maken deze 'mini-PANSS' te valideren voor andere fases dan remissie. De schaal is gemakkelijker te gebruiken en minder chronofaag dan de 'volledige PANSS' bij de evolutie van een patiënt met schizofrenie (**Figuur 9**).

Tabel 9: De items van de PANSS (41, 42).

PANSS positieve symptomen	PANSS negatieve symptomen	Algemene pathologische symptomen	Algemene pathologische symptomen
P1 waanvoorstellingen	A1 somatische bezorgdheid	N1 afgestompt gevoel	A9 ongewone gedachteninhoud
P2 conceptuele desorganisatie	A2 angst	N2 emotionele teruggetrokkenheid	A10 desoriëntatie
P3 hallucinair gedrag	A3 schuldgevoelens	N3 contactgestoordheid	A11 zwakke aandacht
P4 opwindig	A4 spanning	N4 passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid	A12 zwak oordeel en inzicht
P5 pompeusheid	A5 maniërisme en poses	N5 moeilijkheden bij het abstract denken	A13 gestoorde wilskracht
P6 achterdocht/ achtervolgingswaan	A6 depressie	N6 gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit	A14 zwakke beheersing van de impulsen
P7 vijandigheid	A7 motorische retardatie	N7 stereotiep denkpatroon	A15 preoccupatie
	A8 gebrek aan samenwerking		A16 actieve asocialeïteit

De scores van de PANSS komen overeen met volgende definities: 1. afwezig; 2. minimaal; 3. licht; 4. matig; 5. matig ernstig; 6. ernstig; 7. extreem.

Tabel 10: Vergelijking van de PANSS met andere veelvuldig gebruikte schalen.

DSM-IV	PANSS	BPRS	SAPS
Waanvoorstellingen	Waanvoorstellingen	Groothedswaanzin (8) Wantrouwigheid (11)	Waanvoorstellingen (GR 20)
	Ongewone gedachteninhoud (A9)	Ongebruikelijke gedachte-inhoud (15)	
Hallucinaties	Hallucinatoir gedrag (P3)	Hallucinatoir gedrag (12)	Hallucinaties (GR 7)
Verward spreken	Conceptuele desorganisatie (P2)	Conceptuele desorganisatie (4)	Positieve formele denkstoornis (GR 34)
Sterk verward of katatoon gedrag	Maniërisme en poses (G5)	Maniërismen en poses (7)	Bizar gedrag (GR 25)
Negatieve symptomen	Afgestompt gevoel (N1)	Afgestompt gevoel (16)	SANS Affectieve afstomping (GR 7)
	Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid (N4)	NRS	Willoosheid-apathie (GR 17)
	Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit (N6)	NRS	Anhedonie-Asociaal (GR 22) Alogie (GR 13)

(Itemnummer); NRS = no clear related symptom (geen duidelijk verbandhoudend symptoom); GR = Global rating (totale evaluatie)

Tabel 11: Remissie voor e-STAR.

Score 1 (PANSS \leq 3): symptomen afwezig OF symptomen nog steeds binnen de normale grenzen (extreem) OF symptomen interfereren niet met het denken, sociale relaties of gedrag.

Over het algemeen: dit niveau van symptomen interfereert niet met het algemene functioneren van de patiënt

Score 2 (PANSS $>$ 3): talloze symptomen die bij gelegenheid interfereren met het denken, sociale relaties of gedrag OF symptomen zijn dominant en interfereren duidelijk met het functioneren OF zeer talrijke symptomen domineren belangrijke levensfeiten en leiden tot frequent onaangepast en onverantwoordelijk gedrag

Tabel 12: Vergelijking van de PANSS/PECC.

DSM-IV	PANSS	PECC
Waanvoorstellingen	Waanvoorstellingen (P1) Ongewone gedachte-inhoud (A9)	Wanen (P) Ongewone gedachte-inhoud (P)
Hallucinaties	Hallucinatoir gedrag (P3)	Hallucinaties (P)
Verward spreken	Conceptuele desorganisatie (P2)	Conceptuele verwarring (C)
Sterk verward of katatoon gedrag	Maniërisme en poses (A5)	NC
Negatieve symptomen	Afgestompt gevoel (N1) Passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid (N4) Gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit (N6)	Afgevlakt affect (N) Passief/apathisch sociale terugtrekking (N) NC

NC = geen correlatief symptoom

Tabel 13: aangepaste CGI met definitie van ankerpunten.

- afwezigheid van symptomen
- twijfelachtig/ op de grens van het normale
- aanwezig, maar zonder voelbare impact op het functioneren
- duidelijk aanwezig, maar met een matige impact op het functioneren
- duidelijk aanwezig, met een duidelijke impact op het functioneren
- duidelijk aanwezig, met een ernstige impact op het functioneren
- toezicht noodzakelijk
- opgenomen
- ambulantly

Remissie confronteert klinici met het feit dat het pessimisme dat samenhangt met de diagnostiek van schizofrenie gerelativeerd moet worden.

De huidige studies tonen aan dat niet minder dan een derde van de patiënten onder antipsychotische medicatie het criterium remissie kan bereiken.

Er blijven niettemin heel wat vragen onbeantwoord:

- is 'restitutio ad integrum' (8% van de gevallen volgens de studie van Ciompi en Muller)

vergelijkbaar met de criteria van remissie? Hopelijk zal daaromtrent een vergelijkende studie worden opgezet. Aan de hand daarvan zouden we bovendien kunnen schatten hoeveel patiënten het niveau van remissie bereikten in de studie van Ciompi, voor en na het gebruik van klassieke neuroleptica;

- in bepaalde studies wordt soms door 50% van de patiënten onder atypische neuroleptica remissie bereikt. Het zou dus nuttig zijn om

andere studies die voordien uitgevoerd werden met de volledige PANSS te herlezen met de nieuwe criteria van remissie om die gegevens te valideren.

We zouden onze benadering kunnen verfijnen door ervan uit te gaan dat niet alle schizofrenieën vergelijkbaar zijn en dat slechts een bepaald percentage het stadium van remissie bereikt, hetzij spontaan, hetzij met behulp van een antipsychoticum. Op die manier zouden we kunnen aantonen dat de prognose verschillend is volgens het soort schizofrenie, de behandeling of bijvoorbeeld volgens de aanvangswijze of de leeftijd waarop de ziekte wordt behandeld.

Het concept remissie mag ons niet doen vergeten dat het maar om een fase gaat. Het zou nuttig zijn om van nu af aan de volgende fase te bestuderen: de overgang naar herstel, gedefinieerd met een criterium van een langere tijdsduur, waarbij de patiënt onder medicatie blijft. We zouden inderdaad kunnen denken, zoals bepaalde negatief ingestelde geesten niet nalaten te benadrukken, dat we met de atypische antipsychotica niet meer kunnen bereiken dan het stadium van remissie.

De huidige gegevens, hoewel schaars, zetten ons aan tot meer optimisme en doen ons geloven dat remissie slechts een stadium in een evolutie is en dat daarna herstel mogelijk is met behandeling. We moeten het alleen nog bewijzen.

Uit de voorgaande punten kunnen we dus afleiden dat remissie een hoeksteen lijkt te zijn in ons evaluatiesysteem van de patiënt. Deze schaal onderzoekt de cognitieve dimensie echter niet.

De ambiguïteit van de term remissie werd onlangs aan de orde gesteld door **Remington & Kapur** (55), die daarin een bron van verwarring zagen voor het grote publiek met de term 'genezing'. Ze stellen daarom voor er 'symptomatisch' aan toe te voegen. 'Symptomatische remissie' lijkt hen meer geschikt.

6. Conclusie

In de jaren vóór de golden sixties hechtten de practici vooral belang aan het acute aspect van schizofrenie.

Tabel 14: Gegevens van de PECC over patiënten in remissie in vergelijking met patiënten niet in remissie (45).

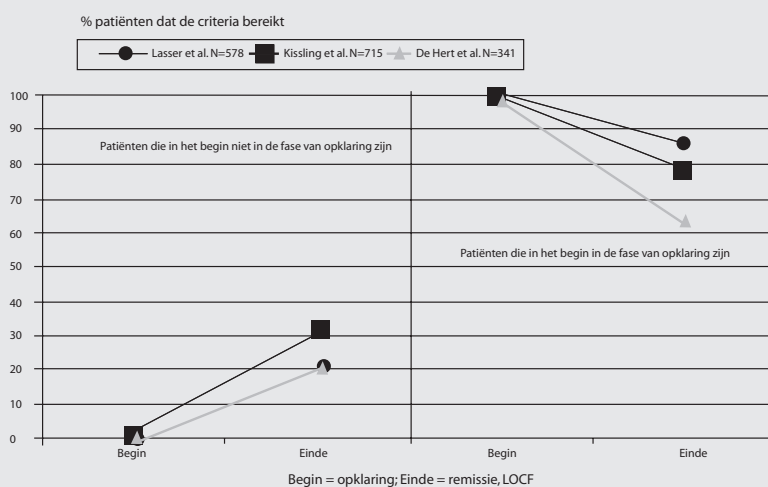
Remissie	PANSS		GAF		CGI	
	Gemiddelde*	SD	Gemiddelde*	SD	Gemiddelde*	SD
Ja	30,8	8,1	68,6	6,1	2,7	0,5
Neen	57,4	17	44,7	16,3	4,9	0,9

* p < 0,0001

Tabel 15: Impact van remissie: positieve correlaties tussen patiënten in remissie en patiënten niet in remissie (43-46, 53, 54).

Hoge/verbeterde scores op:

- totale PANSS / PECC (Lasser, Kissling, De Hert),
- 'clusters' PANSS (Lasser),
- de 30 individuele symptomen van de PANSS (Lasser),
- Drug Attitude Inventory (Lasser, Helldin),
- levenskwaliteit, geestelijke gezondheid, sociaal functioneren, emotionele rol SF-36 (Lasser, Helldin),
- Clinical Global Impression (Lasser),
- functioneren op de schalen PST, GAF & LOF (Gharabawi, Helldin, De Hert),
- ziekte-inzicht (De Hert, Helldin),
- cognitieve vermogens (Helldin),
- dagelijkse activiteiten (De Hert): hygiëne, huishouden, budget, sociaal.

Figuur 9: Remissie bereiken of behouden (43, 45, 46).

De jaren '60-'70 waren gewijd aan een herintegratie van de patiënt in de maatschappij. De afname van recidieven en de verbetering van positieve symptomen stonden op de voorgrond tijdens de jaren 80. Tijdens het laatste decennium van de vorige eeuw traden de negatieve symptomen en de EPS op het voorplan. In de jaren 2000 veroverden deficits en post-psychotische depressies het toneel, evenals het beleid bij metabole stoornissen. Wedden dat in de komende jaren het concept

remissie, de laatste fase voor het ultieme doel, namelijk genezing, onze aandacht zal vasthouden?

Remissie is een beslissende stap naar genezing.

Remissie komt overeen met een aanhoudend, matig en niet-allesoverheersend symptomatisch niveau, dat het onmogelijk maakt de diagnose te stellen. Ze biedt de patiënt de mogelijkheid zijn

functionele en interactieve capaciteiten te herontdekken en dat voor een voldoende lange periode. We onderscheiden remissie van het volledige, zelfs definitieve verdwijnen van de symptomen en hun gevolgen, wat we genezing noemen. Die therapeutische doelstelling kan bereikt worden met een totaalaanpak die een farmacologische benadering omvat. Dankzij dit nieuwe concept kunnen we de erg pessimistische visie van Kraepelin verlaten en ons richten op ambitieuze maar realistische behandelingsdoelen.

Remissie maakt het bovendien mogelijk voor de eerste keer in de literatuur een definitie van terugval en recidief voor te stellen die zich concentreert rond het concept remissie.

Remissie vormt een nieuw kader, dat echter nog verder gevalideerd en bevestigd moet worden.

Referenties

1. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002;14(4):256-72.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):441-9.
3. van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, Bernardo M, Arango C, Fleischhacker W, Lachaux B, Kane JM. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2):91-5.
4. Peuskens J, De Nayer A, De Hert M, Bervoets C, De Bruecker G, Delatte B, Domken MA, Geys S, Leblanc P, Leclercq C, Liessens D, Lotstra F, Matton C, Mourad H, Peeters MJ, Sabbe B, Steegen G, Stillemans E. Remissie bij schizofrenie: standaardisatie van de behandelingsresultaten. *Patient Care* december 2005.
5. Kraepelin E. (1913). *Die endogenen Verblödungen. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band. Klinische Psychiatrie. II. Teil.* Barth Verlag, Leipzig.
6. Bleuler M (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* Edinburgh: International universities press Inc (U.S.A.: Tenth Printing, 1987).
7. Schneider K (1959). *Clinical Psychopathology.* New York: Grune and Stratton.
8. Ey H (1974). *Manuel de psychiatrie.* Masson.
9. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151(10):1409-16.
10. McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14(4):515-42.
11. Muller C, Ciompi L. The relationship between anamnestic factors and the course of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1976;17(3):387-93.
12. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 1980;6(4):606-18.
13. Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983;13(3): 663-70.
14. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 1989;15:1-46.
15. Möller H-J, Von Zerssen D (1996). Course and outcome of schizophrenia (pp. 106-127). In: Hirsch SR & Weinberger DR. *Schizophrenia.* Blackwell Science.
16. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9):851-5.
17. Lister TA, Armitage JO (2000). Non-Hodgkin's lymphoma. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE (Eds). *Clinical oncology* (2nd ed). New York, Churchill Livingstone, pp. 2268-2269.
18. Prevoe ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1101-5.
19. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkiel KA, O'Connor PW;International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348(1):15-23.
20. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:28-34.
21. Rush JA. Response and remission in depression: The ACNP Consensus Report. Program and abstracts of the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco, California. Abstract IS13E.
22. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):369-76.
23. Amminger GP, Resch F, Mutschlechner R, Friedrich MH, Ernst E. Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997;6(4):212-8.
24. Eaton WW, Thara R, Federman E, Tien A. Remission and relapse in schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(6):357-63.
25. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):808-15.
26. Curtis CE, Calkins ME, Grove WM, Feil KJ, Iacono WG. Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 2001;158(1):100-6.
27. Yen CF, Chen CS, Yeh ML, Yen JY, Ker JH, Yang SJ. Comparison of insight in patients with schizophrenia and bipolar disorder in remission. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(12):847-9.
28. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19.
29. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):473-9.
30. van Os. De waan van de stad. *Limburger* 21/08/2001.
31. Marder SR. Schizophrenia and recovery: an expert interview with Stephen R. Marder, MD. *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2005;10(1). <http://www.medscape.com/viewarticle/500512>.
32. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(5):341-51.
33. Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK. Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull* 1985;11(3):409-19.
34. Andreasen, NC, Grove WM. Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatrie & Psychobiologie* 1986, 1:108-121.
35. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-51.
36. Moscarelli M, Maffei C, Cesana BM, Boato P, Farma T, Grilli A, Lingardi V, Cazzullo CL. An international perspective on assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144(12):1595-8.
37. Liddle PF, Barnes TR, Morris D, Haque S. Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989;(7):119-22.
38. Gur RE, Mozley PD, Resnick SM, Levick S, Erwin R, Saykin AJ, Gur RC. Relations among clinical scales in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148: 472-478.
39. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(5):352-60.
40. Kay SR (1991). *Positive and negative syndromes in schizophrenia.* Brunner Mazel, New York.
41. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). *Echelle des syndromes positifs et négatifs (ESPN) manuel d'évaluation.* Département de Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine Montefiore Medical Center, et Unité de Recherche sur la Schizophrénie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
42. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). Handleiding voor het scoren op de schaal voor positieve en negatieve syndromen (PANSS). Département Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, en Onderzoeksgroep Schizofrenie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
43. Kissling W, Heres S, Lloyd K, Sacchetti E, Bouhours P, Medori R, Llorca PM. Direct transition to long-acting risperidone—analysis of long-term efficacy. *J Psychopharmacol* 2005;19(5 Suppl): 15-21.
44. Gharabawi G, Bossie C, Rodriguez S, Turkoz I, Ciliberto N, Simpson G. Symptom remission associated with clinical and functional improvements in schizophrenia. Poster presented at the 57th Institute on Psychiatric Services; October 5-9, 2005; San Diego, California.
45. De Hert M, Wampers M, Kane J, Peuskens J. Remission criteria for schizophrenia evaluated in a large naturalistic cohort. Poster presented at the ECNP 2005, Amsterdam.
46. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res* 2005;77(2-3): 215-27.
47. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346(1): 16-22.
48. Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003;64(10): 1250-7.
49. Lindenmayer JP, Eerdeken E, Berry SA, Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8): 1084-9.
50. Turner M, Eerdeken E, Jacko M, Eerdeken M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(4): 241-9.
51. Möller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E; StoRMi Study Group. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(3): 121-30.
52. Nick B, Möller HJ, Tzebelikos E, Braendle D, Durval R. Patients with high baseline PANSS scores improve after direct switch to risperidone long-acting injectable. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
53. Lasser R, Docherty J, Bossie C, Zhu Y, Gharabawi G, Mahalchick L, Kane J. Characterizing the remitted patient with schizophrenia. Poster presented at the 2005 American Psychiatric Association Annual Meeting; May 21-26, 2005; Atlanta, Georgia.
54. Helldin L. Validating the remission concept: can we make it clinically meaningful to the patients and psychiatrists? *Ann Gen Psychiatry* 2006;5(Suppl 1): S31.
55. Remington G, Kapur S. Remission: what's in a name? *Am J Psychiatry* 2005;162(12):2393-4; author reply 2394.-----



The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.

