

Statusartikel

Prognosen for skizofreni

Marie Starzer¹, Helene Gjervig Hansen¹, Carsten Hjorthøj¹, Nikolai Albert^{1, 2} & Merete Nordentoft¹

1) Copenhagen Research Centre for Mental Health (CORE), Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 2) Københavns Universitetshospital – Psykiatrisk Center Amager

Ugeskr Læger 2024;186:V02240156. doi: 10.61409/V02240156

HOVEDBUDSKABER

- Omkring 20% opnår klinisk recovery efter en psykose, og denne andel har ligget stabilt i årtier.
- Mens mange patienter kan opnå remission af psykotiske symptomer, er de negative symptomer af meget mere kronisk karakter samt stærkt forbundet med andre dårlige udfald og død.
- Øget dødelighed er fortsat et stort problem, der understreger vigtigheden af bedre behandling af fysiske komorbiditeter og misbrug.

Skizofreni rammer 1-2% af verdens befolkning [1, 2], og i Danmark er livstidsrisikoen for at blive diagnosticeret med skizofreni 1,8%. Diagnoserne inden for skizofrenispektret stilles på baggrund af tilstedeværelsen af ICD (International Classification of Diseases)-10-kriterier. Sygdommene kan omfatte psykotiske symptomer (hallucinationer og vrangforestillinger), negative symptomer (apati, anhedoni, social tilbagetrækning, manglende tale og affektaffladning), formelle tankeforstyrrelser, bizar adfærd, kognitive vanskeligheder samt forringet funktionsniveau [3]. Ikke alle symptomer behøver at være til stede, og stor variation i kombinationen og sværhedsgraden af symptomer forklarer den store heterogenitet, vi ser hos patienter inden for skizofrenispektret.

Behandling og rationale for tidlig intervention

Lidelser i skizofrenispektret kan hos nogle gå i fuld remission, mens det hos andre medfører et kronisk sygdomsforløb med behov for vedvarende behandling og social støtte. Introduktionen af antipsykotisk medicin i 1952 muliggjorde for første gang effektiv behandling af psykotiske symptomer, hvilket medførte udskrivelse af førhen langtidsindlagte patienter [4]. I 1970'erne førte fremkomsten af den biopsykosociale model [5] til en ny behandlingstilgang med udviklingen af psykosociale interventioner stilet mod at forbedre funktion og trivsel. Yderligere blev der i 1990'erne fremført en teori om en tidlig kritisk fase i psykose. Hypotesen var, at tidlig behandling og bedring inden for de første 2-5 år af en psykose ville medføre langvarige forbedringer af sygdomsprognosen [6]. Dette blev ræsonnementet bag tidlig intervention ved psykose. Integrerede, tidlige, psykosociale interventioner som den danske behandling for unge med psykosesymptomer (OPUS) gives i tillæg til farmakologisk behandling. Indsatsen er tilpasset den enkelte patient og integrerer specialiserede interventioner som psykoedukation, familieintervention og social færdighedstræning.

I Danmark blev OPUS-undersøgelsen søsat som et toårigt forsøg, der undersøgte effekten af en specialiseret tidlig intervention (OPUS-behandling) sammenlignet med den daværende standardbehandling (primært medicinsk behandling) til unge med psykose inden for det skizofrene spektrum. OPUS-undersøgelsen

inkluderede 578 patienter med incident skizofrenispektrumlidelse. Studiet viste, at OPUS-behandlingen kunne reducere symptomer, komorbidity stofmisbrug samt antallet af indlæggelser og derudover forbedre behandlingstilfredshed og behandlingsengagement [7, 8]. OPUS-behandlingen blev efterfølgende implementeret som et landsdækkende tilbud for personer med psykose i alderen 18-35 år.

De oprindelige deltagere i OPUS-studiet er siden blevet fulgt med kliniske opfølgninger gennem nu to årtier. Ved 20-årsopfølgningen af OPUS-undersøgelsen blev der ikke fundet sygdomsmodificerende langtidseffekter af behandlingen [9]. På trods af dette er der dog god evidens for, at tidlige, specialiserede, psykosociale interventioner er en meget effektiv behandling ved psykose [10], og det er derfor blevet internationalt anerkendt som den bedste behandling i supplement til antipsykotisk medicin [11, 12]. I lande med begrænsede ressourcer har især delelementer som familieinterventioner, familiepsykoedukation, kognitiv adfærdsterapi og opsøgende tværfaglig behandling også vist sig at have god enkeltstående behandlingseffekt [13]. Disse interventioner udmærker sig ved, at de udover at forebygge psykotiske tilbagefald kan forbedre funktionsniveau, øge sociale færdigheder og bedre livskvalitet, hvilket gør dem uvurderlige i behandlingen af svært syge patienter.

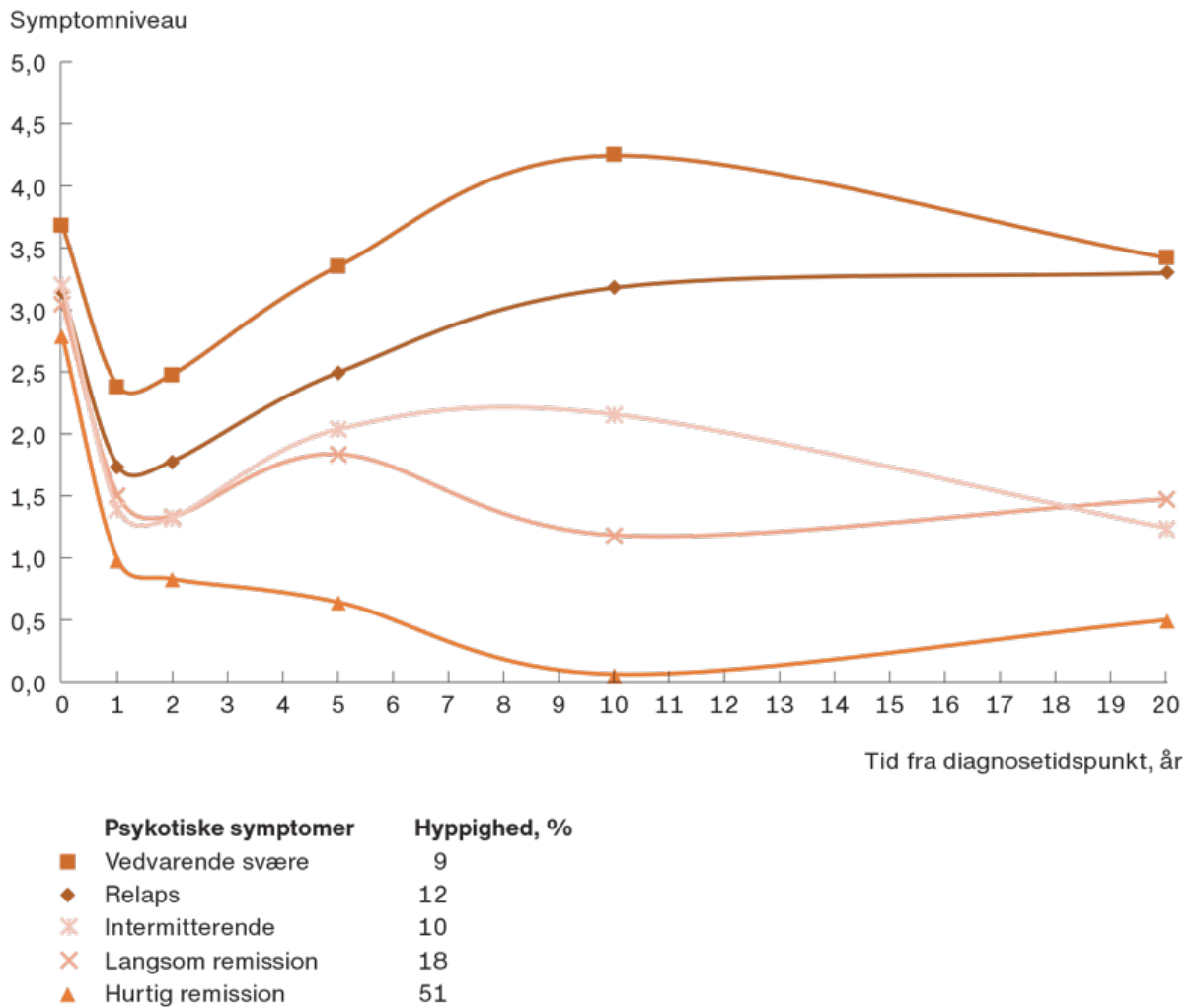
Udviklingen af skizofrenispektrumlidelser over 20 år

Klinisk recovery, remission og symptomforløb

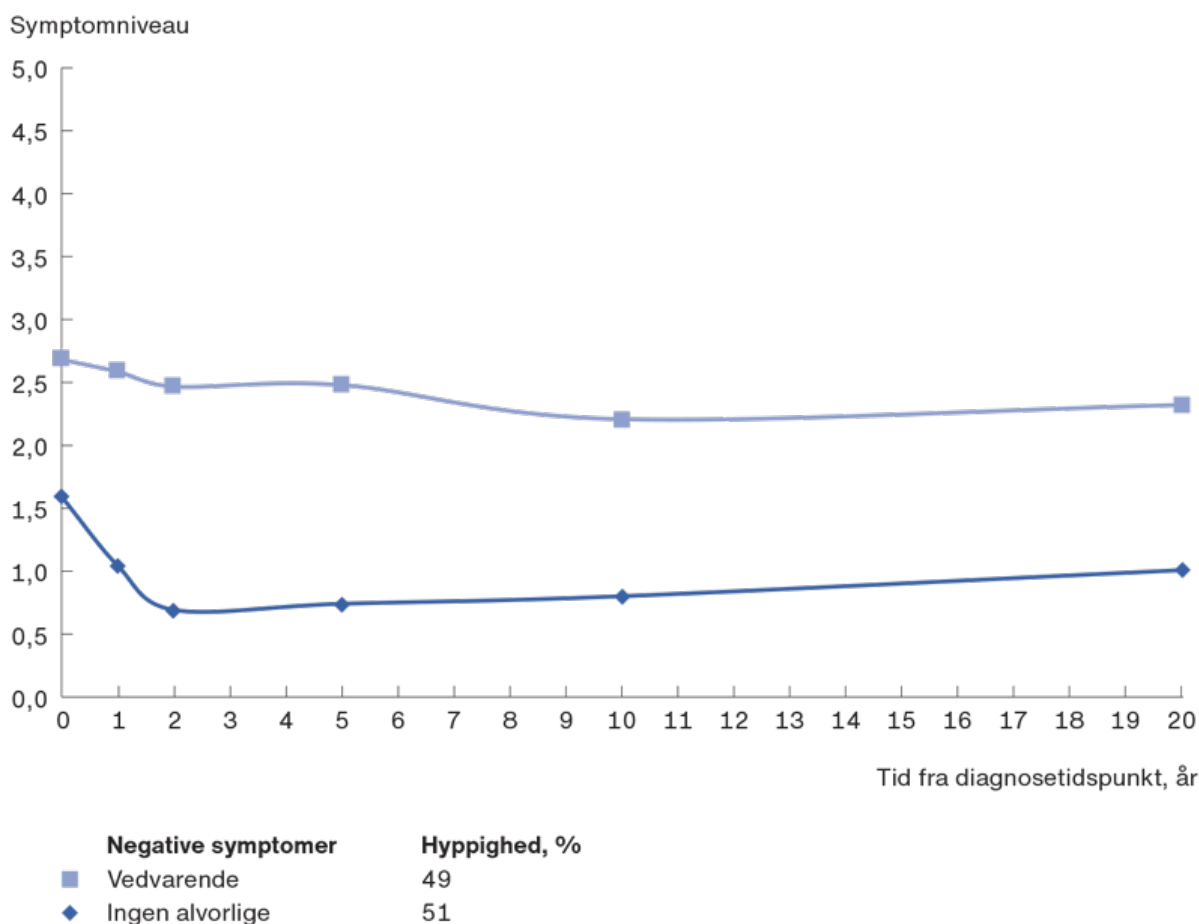
Når vi ser på så omfattende en lidelse som psykose, er patienter og deres pårørende naturligt meget optaget af prognosen – vil det være muligt at komme sig igen? Globalt set estimeres, at to tredjedele af patienterne oplever et episodisk sygdomsforløb med perioder af symptomremission, og samlet set en femtedel oplever også længerevarende faser af klinisk recovery [14-16]. Hvor symptomremission kan defineres som en tilstand, hvor kernesymptomer er forsvundet eller reduceret til et niveau, der ikke længere påvirker patientens hverdag, er klinisk recovery ofte defineret som symptomremission samt kun mildt til moderat påvirket funktionsniveau og bevaret evne til at varetage enten arbejde eller uddannelse. En tredjedel af patienterne oplever til gengæld et mere kronisk sygdomsforløb med vedvarende symptomer [17]. I den danske OPUS-opfølgning var 40% af deltagerne i symptomremission efter 20 år, mens 18% var i klinisk recovery [9]. Til gengæld var omkring to tredjedele af patienterne ikke i vedvarende antipsykotisk behandling, og halvdelen af disse var samtidig i remission af psykotiske symptomer.

I OPUS-opfølgningen har man ved at bruge data fra alle opfølgninger identificeret forskellige mulige symptomforløb over tid [18]. Over den 20-årige periode fandt man fem mulige forløb af psykotiske symptomer (**Figur 1**), men kun to forløb af negative symptomer (**Figur 2**). Mens størstedelen af patienterne oplevede en markant nedgang og stabilisering af psykotiske symptomer over tid, var negative symptomer væsentligt mere stabile, og halvdelen af alle patienterne oplevede vedvarende negative symptomer. Studier med kortere opfølgningsperioder har generelt rapporteret et mere optimistisk forløb af negative symptomer, hvor nogle patienter oplever bedring over tid [19], men de få andre langtidsopfølgninger, der er udført i nyere tid, har vist samme tendens som den danske OPUS-undersøgelse [20, 21].

FIGUR 1 Trajectories-model for forløbet af psykotiske symptomer over tid i OPUS-opfølgningens 20-årige periode [18].



FIGUR 2 Trajectories-model for symptomforløbet af negative symptomer over tid i OPUS-opfølgningens 20-årige periode [18].



Funktionsniveau

Nedsat funktionsniveau er et stort problem i skizofreni. Ofte ses arbejdsløshed, samt at milepæle som ægteskab og forældreskab aldrig opnås. På verdensplan anslås, at kun omkring en fjerdedel af patienter med skizofreni er i beskæftigelse eller i et forhold seks år efter debut af psykose [22]. Mere specifikke vurderinger af global funktionsevne fra langtidsopfølgninger har vist et gennemsnitligt svært påvirket funktionsniveau hos patienter med skizofreni [20], men moderat påvirket funktionsniveau i en bredere population med psykose [20]. Hos deltagerne i 20-årsopfølgningen af OPUS-undersøgelsen var funktionsniveauet også moderat påvirket, og en fjerdedel af de tidligere patienter var i arbejde [9]. Yderligere fandt OPUS-undersøgelsen, at 38% var blevet forældre, og at de, der var blevet forældre, klarede sig bedre både funktionelt og psykopatologisk. Dette understøtter i høj grad, hvor vigtigt det er, at behandlingen også er målrettet funktionsniveau og sociale færdigheder.

Øget dødelighed

Ulighed i sundhed for patienter med alvorlig psykisk sygdom er et alvorligt problem, da det er veldokumenteret, at disse patienter har en markant lavere forventet levealder end den generelle befolkning [23]. Den forventede levetid for patienter diagnosticeret med psykose og skizofreni er 12-15 år kortere end i baggrundsbeholdningen [24], og denne kløft lader til at vokse [25]. Dette skyldes i høj grad, at den positive udvikling, der er sket med gennemsnitslevealderen i Danmark, ikke ses i samme grad hos patienter med svær psykisk sygdom. Ved

afslutningen af OPUS-opfølgningen, ca. 22 år efter studiets start, var 82 tidligere patienter døde (14,2%), og denne dødelighed var markant højere end i den jævnaldrende baggrundsbefolkning (4,4%). Andre langtidsopfølgninger har rapporteret en lignende tendens med 10-15% døde i de første tyve år efter diagnosen. Dette betyder, at en ud af syv patienter med psykose dør inden for 20 år efter diagnosetidspunktet [26], hvilket er meget foruroligende deres gennemsnitligt unge alder taget i betragtning. Den hyppigste, enkeltstående dødsårsag i OPUS-populationen var selvmord, der forekom med en jævn hyppighed gennem hele opfølgningen. Under selve OPUS-studiet fandt der ikke nogen selvmord sted i gruppen af patienter, der fik OPUS-behandling, og denne positive tendens af OPUS-behandling ses også efter implementeringen [27].

Hvilke patienter har en dårligere prognose?

Meget tyder på, at sværhedsgraden af de psykotiske symptomer på diagnosetidspunktet ikke indikerer en dårlig prognose, da selv svære psykotiske symptomer kan remittere. Negative symptomer lader på den anden side til at være mere stabile og uden remission over tid, og sværhedsgraden af negative symptomer på diagnosetidspunktet er forbundet med langtidssudsigterne. I OPUS-undersøgelsen var alvorlige, negative symptomer forbundet med vedvarende, psykotiske symptomer. Desuden havde patienter med stofmisbrug en øget risiko for vedvarende psykotiske symptomer samt en øget risiko for død. Længere tids ubehandlet psykose forud for diagnosen var også forbundet med vedvarende psykotiske og sværere negative symptomer. Både stofmisbrug og længden af ubehandlet psykose er risikofaktorer, der kan sættes ind over for, hvilket vil kunne forbedre sygdomsudsigterne hos nogle patienter. Mandlige patienter samt patienter med dårligt funktionsniveau, lav uddannelse og arbejdsløshed havde oftere vedvarende negative symptomer, og denne gruppe havde også en øget risiko for død. Det er muligt, at disse patienter repræsenterer en undergruppe med mere alvorlig sygdom, der kan identificeres allerede i sygdommens tidlige fase, og disse vil formentlig have stor gavn af tilbud, der sikrer mere fast støtte og behandling målrettet forbedring af funktionsniveau og sociale relationer.

Hvilke problemer står vi som klinikere og vores patienter over for nu?

Psykosociale interventioner som OPUS-behandling har vist sig at forbedre patienternes symptomniveau, mens behandlingen foregår, men behandlingen efter afsluttet OPUS-forløb må intensiveres for at opnå langvarig, sygdomsmodulerende effekt. Negative symptomer og lavt funktionsniveau kan forblive en invaliderende realitet for mange patienter med skizofreni, hvis ikke der interveres.

Mens mange patienter opnår remission af psykotiske symptomer, er negative symptomer af en mere kronisk karakter. På nuværende tidspunkt findes der få behandlinger med dokumenteret effekt på negative symptomer. Negative symptomer er forbundet med dårligt funktionsniveau, social isolation og en øget dødelighed. Fokus på patienter med negative symptomer allerede på diagnosetidspunktet bør påvirke den måde, vi planlægger behandlingen på. Selvom det er sparsomt med behandling direkte målrettet symptomerne, kan interventioner som social færdighedstræning og familieinterventioner forbedre funktionsniveau og forebygge isolation. Da symptomerne lader til at vare ved, kan disse interventioner i højere grad også tilbydes patienter senere i sygdomsforløbet. Patienter med negative symptomer risikerer at blive tabt i systemet, og indsatser rettet mod at identificere, inkludere og fastholde kronisk syge patienter, der måske ikke længere frembyder behandlingskrævende psykose, bør fremover være et vigtigt fokus. Flere ressourcer og behandling til både den mere oversete gruppe af kroniske patienter og til velkendte kronisk syge patienter på f.eks. bosteder bør således tænkes ind i den kommende tiårsplan for psykiatrien.

Stofmisbrug var i OPUS-opfølgningen forbundet med behandlingsresistente psykotiske symptomer og med en

øget risiko for død. Misbrug er en modificerbar risikofaktor, og indsatser rettet mod at forebygge og behandle misbrug bør have høj prioritet i behandlingen af skizofreni. Det bliver interessant at se, om den planlagte flytning af behandling af misbrug hos dobbeltdiagnosepatienter fra kommunerne til regionerne vil have en positiv effekt på dette område.

En ud af syv patienter døde under 20-årsopfølgningen. Dette understreger behovet for nye indsatser for at forbedre de uligheder i sundhed, der fører til øget dødelighed. En stor andel dødsfald kan tilskrives somatiske sygdomme, og det er veldokumenteret, at disse ofte er underdiagnosticerede og underbehandlede hos patienter med svær psykisk sygdom [28]. Udsatte danskere har ikke den samme adgang til sundhed som baggrundsbefolkningen.

Mange indsatser for at forbedre risikofaktorer og forebygge tidlig død er under udvikling og afprøvning netop nu. Måske er det vigtigste kriterium for succes, at vi som lægestand bliver ved med at prioritere dette emne og husker at fokusere på den grundlæggende opgave at forbedre sundheden hos dem, der ikke selv kan bede om det. Det er i høj grad også et spørgsmål om politisk prioritering.

Korrespondance Marie Starzer. E-mail: marie.starzer@regionh.dk

Antaget 23. juli 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 2. september 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02240156

doi [10.61409/V02240156](https://doi.org/10.61409/V02240156)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

The prognosis of schizophrenia

Psychotic and negative symptoms are core features of schizophrenia but knowledge on the long-term course of these symptoms is lacking. While antipsychotics improve psychotic symptoms, they have limited effect on negative symptoms. Specialized early interventions like OPUS show great effects while ongoing but long-term follow-up indicates no lasting disease-modifying effects. 18% of patients achieved clinical recovery, and 40% obtained symptom remission after 20 years, but high mortality rates and continuous negative symptoms constitute an unmet treatment need, as argued in this review.

REFERENCER

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):0413-0433. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0020141>
2. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(5):573-581. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2014.16>
3. Tandon R. The nosology of schizophrenia: toward DSM-5 and ICD-11. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(3):557-569. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2012.06.001>
4. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):495-500
5. Papadimitriou G. The "Biopsychosocial Model": 40 years of application in psychiatry. *Psychiatrike*. 2017;28(2):107-110.

<https://doi.org/10.22365/JPSYCH.2017.282.107>

6. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):53-9. <https://doi.org/10.1192/S0007125000297663>
7. Petersen L, Thorup A, Øqhlenschlaeger J et al. Predictors of remission and recovery in a first-episode schizophrenia spectrum disorder sample: 2-year follow-up of the OPUS trial. *Can J Psychiatry.* 2008;53(10):660-670. <https://doi.org/10.1177/070674370805301005>
8. Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F et al. Specialised early intervention teams for recent-onset psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD013288. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013288.PUB2>
9. Hansen HG, Starzer M, Nilsson SF et al. Clinical recovery and long-term association of specialized early intervention services vs treatment as usual among individuals with first-episode schizophrenia spectrum disorder: 20-year follow-up of the OPUS Trial. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(4):371-379. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2022.5164>
10. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(6):555-565. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2018.0623>
11. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):48-70. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBP115>
12. Ventriglio A, Ricci F, Magnifico G et al. Psychosocial interventions in schizophrenia: focus on guidelines. 2020;66(8):735-747. <https://doi.org/10.1177/0020764020934827>
13. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(11):969-980. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
14. Alaqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry.* 2012;20(6):281-297. <https://doi.org/10.3109/10673229.2012.747804>
15. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry.* 2017;211(6):350-358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
16. Hansen HG, Speyer H, Starzer M et al. Clinical recovery among individuals with a first-episode schizophrenia an updated systematic review and meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):297-308. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBAC103>
17. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A et al. The prognosis of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr Res.* 2022;250:152-163. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2022.11.010>
18. Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C et al. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. *World Psychiatry.* 2023;22(3):424-432. <https://doi.org/10.1002/WPS.21121>
19. Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ et al. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):244. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00919-x>
20. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: evidence from the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry.* 2017;174(11):1064-1074. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101191>
21. O'Keefe D, Kinsella A, Waddington JL, Clarke M. 20-year prospective, sequential follow-up study of heterogeneity in associations of duration of untreated psychosis with symptoms, functioning, and quality of life following first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2022;179(4):288-297. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2021.20111658>
22. Ajnakina O, Stubbs B, Francis E et al. Employment and relationship outcomes in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* 2021;231:122-133. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2021.03.013>
23. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2015;72(4):334-341. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2014.2502>
24. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with

- mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* (London, England). 2019;394(10211):1827-1835. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32316-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32316-5)
25. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123-1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
26. Starzer MSK, Hansen HG, Hjorthøj C et al. Predictors of mortality following a schizophrenia spectrum diagnosis: evidence from the 20-year follow-up of the OPUS randomized controlled trial. *Schizophr Bull*. 2023;49(5):1256-1268. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBAD111>
27. Posselt CM, Albert N, Nordentoft M, Hjorthøj C. The Danish OPUS early intervention services for first-episode psychosis: a phase 4 prospective cohort study with comparison of randomized trial and real-world data. *Am J Psychiatry*. 2021;178(10):941-951. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2021.20111596>
28. Behandlingsrådets rapport vedrørende ulighed i den somatiske behandling af patienter med psykiske lidelser. 2024. <https://behandlingsraadet-classic.azureedge.net/media/mpehkh4u/behandlingsraadets-ulighedsanalyse-for-2023.pdf> (14. maj 2024)