

# Verbetering van therapietrouw bij de behandeling van schizofreniepatiënten met antipsychotica

L. DE HAAN, M.A. BREMMER

**SAMENVATTING** Patienten met schizofrenie gebruiken antipsychotica vaak niet volgens voorschrift. Dit beperkt in belangrijke mate de doeltreffendheid van de behandeling. Beïnvloedbare factoren die samenhangen met therapietrouw bij behandeling met antipsychotica zijn: ziekte-inzicht van patiënten, (subjectieve) bijwerkingen van medicatie en de kwaliteit van de therapeutische relatie. Uit interventieonderzoek blijkt dat de therapietrouw verbetert door langdurende psycho-educatieve en gedragstherapeutische behandeling gericht op patiënt en gezin.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 11, 000-000]

**TREFWOORDEN** antipsychotica, overzicht, schizofrenie, verbetering van therapietrouw

Therapieontrouw komt veel voor en vermindert in belangrijke mate de doeltreffendheid van een behandeling. Trouw betekent: 'het uit overtuiging volhouden van een belangrijke overeenkomst'. Ook het begrip therapietrouw draagt deze beladen betekenis. Therapietrouw is gedefinieerd als de mate waarin een patiënt adviezen van een behandelaar opvolgt (Haynes 1979). Therapieontrouw kan variëren van het missen van een enkele dosering tot het totaal uit behandeling verdwijnen.

We richten ons op antipsychotica(on)trouw (AP-(on)trouw) van patiënten met schizofrenie. Uit onderzoek blijkt dat behandeling met antipsychotica zeer effectief psychotische recidieven voorkomt (Dixon e.a. 1995). Een belangrijke oorzaak voor de geringere effectiviteit in de dagelijkse praktijk is de neiging van patiënten om antipsychotica niet of niet volgens voorschrift te gebruiken. Uit een overzicht van 26 onderzoeken bleek de mediaan van AP-ontrouw gedurende één jaar 41% te zijn (Young e.a. 1986). Uit vijftien

recente onderzoeken over een periode variërend van één maand tot twee jaar bleek de mediaan van AP-ontrouw 55% (Fenton e.a. 1997). Overigens worden bij de behandeling van artritis, epilepsie, diabetes mellitus en bipolaire stoornis vergelijkbare percentages van therapieontrouw gevonden.

Over de samenhang tussen onveranderbare factoren en AP-trouw is globaal het volgende bekend (zie Fenton e.a. 1997). Demografische kenmerken (geslacht, leeftijd, etniciteit, sociaal-economische status) zijn opvallend inconsistent geassocieerd met AP-trouw. Intelligentie lijkt niet samen te hangen met AP-trouw. De ernst van de psychopathologie en het vóórkomen van grootheidswanen beïnvloeden AP-trouw in negatieve zin. Depressieve klachten en schuldgevoelens lijken AP-trouw te bevorderen.

In dit artikel beperken wij ons tot een overzicht van: (1) beïnvloedbare factoren die samenhangen met AP-trouw en (2) resultaten van gerando-

miseerd en gecontroleerd onderzoek naar interventies gericht op het verbeteren van AP-trouw.

#### METHODE

De artikelen zijn verzameld met behulp van Ovid Medline (1966-1998) met de zoekwoorden 'compliance' en 'schizophrenia'. Voor het overzicht van beïnvloedbare factoren werd ook gebruikgemaakt van referentieonderzoek. Alleen interventieonderzoek met een gerandomiseerde gecontroleerde opzet wordt besproken.

#### BEÏNVLOEDBARE FACTOREN SAMENHANGEND MET AP-TROUW

**Ziektebesef en ziekte-inzicht** Gebrek aan ziektebesef en ziekte-inzicht is consistent gerelateerd aan AP-ontrouw (Bartko e.a. 1988; Buchanan 1992; Hoge e.a. 1990). Toch leidt de overtuiging dat antipsychotica nuttig zijn zeker niet altijd tot therapietrouw (Buchanan 1992). Daarnaast is er een belangrijke subgroep patiënten die wel therapietrouw is, hoewel ze denken niet ziek te zijn (Bartko 1988; Buchanan 1992).

**Middelengebruik** Het gebruik van alcohol en andere middelen hangt sterk samen met AP-ontrouw (zie Fenton e.a. 1997).

**Bijwerkingen** Bijwerkingen zijn voor ongeveer tweederde van de AP-ontrouwe patiënten de belangrijkste reden om medicatie niet te gebruiken (Del Campo e.a. 1983). Zowel door patiënt (Hogan e.a. 1983) als door behandelaar (Buchanan 1992) gemelde bijwerkingen voorspellen AP-ontrouw bij ambulante patiënten. Vooral acathisie en seksuele disfunctie veroorzaakt door het gebruik van antipsychotica hangen samen met therapieontrouw (Peuskens e.a. 1998). Ook is er herhaaldelijk een verband gevonden tussen dysfore respons op medicatie, negatieve subjectieve ervaring met medicatie en AP-ontrouw (zie ten Brink e.a. 1998; Garavan e.a. 1998).

**Kenmerken van betrokkenen** Algemene sociale steun en beschikbaarheid van betrokken familie en vrienden hangen sterk samen met AP-trouw van ambulante patiënten (Buchanan 1992).

**Therapeutische relatie** AP-trouw hangt samen met perceptie van de patiënt van de belangstelling van de arts in hem of haar als persoon (Nelson e.a. 1975). Ook Marder e.a. (1983) vonden een verband tussen de tevredenheid van patiënten over hun arts en zijn/haar intenties enerzijds en AP-trouw anderzijds. Frank & Gunderson (1990) vonden een verband tussen de kwaliteit van de therapeutische relatie (gemeten na een half jaar) en AP-trouw gedurende het volgende anderhalf jaar: 74% van de patiënten met een goede band met de behandelaar bleek AP-trouw, tegenover slechts 26% van de patiënten met een redelijke of slechte relatie met de behandelaar. Dit verband bleek onafhankelijk van de ernst van de psychopathologie, het gebruikte antipsychoticum of de dosering.

#### INTERVENTIES OM AP-TROUW TE VERBETEREN

**Gedragsmatige interventie** Verstrekking van voedsel tijdens een ambulante behandelprogramma en beloning wanneer de bloedspiegel voor AP positief blijkt, gaven een verbetering van AP-trouw (Lieberman & Davis 1975). Gedragsmatige interventie (medicijnen op een zichtbare plaats bewaren, innemen gekoppeld aan een andere routinehandeling, zelf-monitoren met kalender) gaf een betere AP-trouw dan didactische of controle-interventie (Boczkowski e.a. 1985). Gedragsmatige behandeling gericht op therapietrouw waar patiënt en gezin bij betrokken werden, gaf betere AP-trouw dan individuele steunende interventies (Strang e.a. 1981).

**Psycho-educatie** Enkele sessies psycho-educatie in een groep gaven wel enige toename van kennis, maar niet van therapietrouw (Macpherson e.a. 1996). Ook een psycho-educatief

medicatie trainingsprogramma van vijftien groepsbehandelingen leverde na een jaar wel meer vertrouwen van patiënten in hun behandler en in medicatie op, maar geen betere AP-trouw (Hornung e.a. 1998). Niet alle onderzochte kortdurende psycho-educatieve interventies bleken zonder invloed op AP-trouw. Kemp e.a. (1996) onderzochten een kortdurende (gemiddeld vijf sessies) individuele psycho-educatieve interventie gericht op motivatie voor medicatie-inname. Vergeleken met een niet-specifieke controle-interventie gaf deze behandeling een betere AP-trouw gedurende zes maanden.

Individuele en gezinsgerichte psycho-educatie gekenmerkt door herhaling en aandacht voor gedragsverandering verbeterde AP-trouw (Kelly e.a. 1990). Zowel psycho-educatie gegeven aan een groep van meerdere gezinnen als psycho-educatie aan één gezin ging gedurende de twee jaar durende behandeling gepaard met AP-trouw van 90% (McFarlane e.a. 1995).

*Verandering van toedieningsvorm* De invloed van verandering van toedieningsvorm op AP-trouw is niet onderzocht in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Uit een overzicht van Davis e.a. (1993) blijken met depotmedicatie behandelde patiënten minder psychoserecidieven te hebben dan diegenen die met orale medicatie behandeld werden. Overgaan op behandeling met depotpreparaten lijkt echter geen effectieve strategie om AP-ontrouw te elimineren: 83% van de patiënten die wegens AP-ontrouw op depotmedicatie werden ingesteld, kwam zeer onregelmatig voor hun depotinjectie (Van Putten e.a. 1974). Patiënten die tijdens opname op depotmedicatie werden ingesteld, bleken een maand na ontslag een betere AP-trouw te hebben dan patiënten die orale medicatie voorgeschreven kregen. Dit gunstige effect verdween binnen een jaar na ontslag (Weiden e.a. 1995). In een verslag van een recente consensusconferentie adviseerden Kane e.a. (1998) om depotmedicatie te overwegen bij elke patient met schizofrenie, gezien deze toedieningsvorm AP-trouw zicht-

baar maakt en vergemakkelijkt.

## BESPREKING EN CONCLUSIE

Onderzoek naar AP-trouw wordt gehinderd door de volgende methodologische problemen. Ten eerste ontbreekt een gevalideerd instrument om AP-trouw te meten. Sterk uiteenlopende methoden worden gebruikt om AP-trouw vast te stellen (vragenlijsten, statusonderzoek, schattingen en urineanalyse). Bovendien is er vaak weinig overeenstemming tussen de verschillende informatiebronnen over AP-trouw (Miner e.a. 1997; Kapur e.a. 1991). Daarnaast zijn patiënten die meedoen aan onderzoek, niet representatief voor de patiëntenpopulatie als geheel, zodat onderzoeksbevindingen de mate van AP-ontrouw vermoedelijk onderschatten. Deze problemen kunnen mede de uiteenlopende bevindingen over de kenmerken van therapieontrouwe patiënten verklaren.

De oorzaken van AP-ontrouw kunnen per patiënt verschillen. Enerzijds kan er sprake zijn van doelbewuste AP-ontrouw, omdat patiënten na een kosten-batenanalyse tot de conclusie komen dat de voordelen van AP-gebruik niet opwegen tegen de nadelen. Anderzijds kan AP-ontrouw vooral veroorzaakt worden door vergeetachtigheid of desorganisatie. Therapeutische interventie dient gericht te zijn op de voornaamste oorzaak bij betreffende patiënt.

Uit het gerefereerde interventieonderzoek blijkt AP-trouw te verbeteren door langerdurende behandeling gericht op een constructieve omgang met de aandoening en met medicatie, waar patiënt en gezin bij betrokken worden. Kortdurende behandeling met een sterk psycho-educatief karakter verbetert AP-trouw niet als deze in groepsverband wordt gegeven, wél als deze in individuele vorm wordt toegepast.

Behandeling waarin de nadruk ligt op gedragsverandering verdient de voorkeur wanneer er sprake is van AP-ontrouw door vergeetachtigheid of desorganisatie. Toediening in depotvorm kan in deze gevallen ook helpen,

maar is als enige maatregel niet voldoende om therapietrouw blijvend te verbeteren. Aangezien (subjectieve) bijwerkingen AP-ontrouw voorspellen, is het vermijden van bijwerkingen door zorgvuldige keuze van middel en dosering een manier om AP-trouw te vergroten (De Haan & Maksimovic 1999). Gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek naar verschil in therapietrouw bij verschillende antipsychotica en verschillende doseringen ontbreekt echter.

Hoewel resultaten van interventieonderzoek nog ontbreken, is het verband tussen de kwaliteit van de therapeutische relatie en AP-trouw in correlatieonderzoek zó krachtig dat het belang van een goede langdurige therapeutische relatie nauwelijks overschat kan worden.

#### LITERATUUR

- Bartko, G., Herczeg, I., & Zador, G. (1988). Clinical symptomatology and drug compliance in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 74-76.
- Boczkowski, J.A., Zeichner, A., & DeSanto, N. (1985). Neuroleptic compliance among chronic schizophrenic outpatients: An intervention outcome report. *Journal of Consulting and Clinical Psychiatry*, 53, 666-671.
- Brink, C. ten, de Haan, L., & Knegetering, H. (1998). Subjectieve ervaringen van patiënten met schizofrenie gerelateerd aan behandeling met antipsychotica. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 238-245.
- Buchanan, A. (1992). A prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 22, 787-797.
- Davis, J.M., Janicak, P.G., Singla, A., e.a. (1993). Maintenance antipsychotic medication. In T.R.E. Barnes (red.), *Antipsychotic drugs and their side effects*. New York: Academic Press.
- Del Campo, E.J., Carr, C.F., & Correa, E. (1983). Rehospitalized schizophrenics: What they report about illness, treatment and compliance. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 21, 29-33.
- Dixon, L.B., Lehman, A.F., & Levine, J. (1995). Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 567-577.
- Fenton, W.S., Blyler, C.R., & Heinszen, R.K. (1997). Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 637-651.
- Frank, A.F., & Gunderson, J.G. (1990). The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 228-236.
- Garavan, J., Browne, S., Gervin, M., e.a. (1998). Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia; relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight. *Comprehensive Psychiatry*, 39, 215-219.
- Haan, L. de, & Maksimovic, I. (1999). Psychosebehandeling met een lage dosering D2-antagonist. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 5, 287-291.
- Haynes, R.B. (1979). Introduction. In R.B. Haynes, D.L. Sackett & D.W. Taylor (red.), *Compliance in health care* (pp. 1-10). Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Hogan, T.P., Awad, A.G., & Eastwood, R. (1983). A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity. *Psychological Medicine*, 13, 177-183.
- Hoge, S.K., Appelbaum, P.S., Lawlor, T., e.a. (1990). A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Archives of General Psychiatry*, 47, 949-956.
- Hornung, W.P., Klingberg, S., Feldmann, R., e.a. (1998). Collaboration with drug treatment by schizophrenic patients with and without psychoeducational training: Results of a 1-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 213-219.
- Kane, J.M., Aguglia, E., Altamura, A.C., e.a. (1998). Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *European Neuropsychopharmacology*, 8, 55-66.
- Kapur, S., Ganguli, R., Ulrich, R., e.a. (1991). Use of random-sequence riboflavin as a marker of medication compliance in chronic schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6, 49-53.
- Kelly, G.R., Scott, J.E., & Mamon, J. (1990). Medication compliance and health education among outpatients with chronic mental disorders. *Medical Care*, 28, 1181-1197.
- Kemp, R., Hayward, P., Applewhaite, G., e.a. (1996). Compliance therapy in psychotic patients: A randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 312, 345-349.
- Lieberman, R.P., & Davis, J. (1975). Drugs and behavior analysis. *Progress in Behavior Modification*, 1, 307-330.
- Macpherson, R., Jerrom, B., & Hughes, A. (1996). A controlled study of education about drug treatment in schizophrenia. *British*

- Journal of Psychiatry*, 168, 718-722.
- Marder, S.R., Mebane, A., Chien, C.P., e.a. (1983). A comparison of patients who refuse and consent to neuroleptic treatment. *American Journal of Psychiatry*, 140, 470-472.
- McFarlane, W.R., Lukens, E., Link, B., e.a. (1995). Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 679-687.
- Miner, C.R., Rosenthal, R.N., Hellerstein, D.J., e.a. (1997). Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54, 706-712.
- Nelson, A.A., Gold, B.H., Huchinson, R.A., e.a. (1975). Drug default among schizophrenic patients. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 32, 1237-1242.
- Peuskens, J., Sienaert, P., & De Hert, M. (1998). Sexual dysfunction: The unspoken side effect of antipsychotics. *European Psychiatry*, 13 (Suppl. 1), 23-30.
- Strang, J.S., Falloon, I.R.H., Moss, H.B., e.a. (1981). The effects of family therapy on treatment compliance in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 17, 87-88.
- Van Putten, T. (1974). Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Archives of General Psychiatry*, 31, 67-72.
- Weiden, P., Rapkin, B., Zygmunt, A., e.a. (1995). Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic regimen. *Psychiatric Services*, 46, 1049-1054.
- Young, J.L., Zonana, H.V., & Shepler, L. (1986). Medication noncompliance in schizophrenia: Codification and update. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 14, 105-122.

AUTEURS

L. DE HAAN is als psychiater verbonden aan de Adolescentenkliniek Psychiatrie AMC/de Meren te Amsterdam.

M.A. BREMMER is als arts-assistent verbonden aan de Ouderenpolikliniek Psychiatrie van de PCA/Valeriuskliniek. Correspondentieadres: Lieuwe de Haan, AMC, Universiteit van Amsterdam, Divisie Psychiatrie, Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam, fax: (020) 6919139.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-5-1999.

**SUMMARY** Enhancing medication compliance in patients with schizophrenia – L. de Haan, M.A. Bremmer – Medication non compliance is a highly prevalent phenomenon and reduces significantly the effectiveness of drug therapy in schizophrenia. Factors which can be acted upon are: insight, (subjective) side-effects and therapeutic alliance. RCT's show that non compliance to antipsychotic therapy can be reduced by long term psychoeducational and behavioral treatment directed at the patient and his or her family.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 11, 000-000]

**KEYWORDS** antipsychotic drugs, improvement of patient compliance, review, schizophrenia