

Korte bijdrage

Subjectieve ervaringen van patiënten met schizofrenie gerelateerd aan behandeling met antipsychotica

door C. ten Brink, L. de Haan en H. Knegtering

Samenvatting

Dit artikel gaat in op Subjectieve Ervaringen van patiënten met schizofrenie gerelateerd aan behandeling met Antipsychotica (SEA), op factoren die van invloed zijn op SEA, en op het verband van SEA met therapietrouw en therapeutisch effect.

Uit onderzoek komt als voorlopige conclusie naar voren dat een verband bestaat tussen negatieve subjectieve ervaringen (25-50%) en medicatie-ontrouw. Verder bestaan aanwijzingen dat behandeling met clozapine gepaard gaat met minder negatieve ervaringen dan behandeling met klassieke antipsychotica. Aangezien een duidelijke definitie van SEA ontbreekt, wordt een werkdefinitie voorgesteld. De afgrenzing van het concept SEA dient nader te worden onderzocht.

Inleiding

‘Dokter, sinds ik X^R gebruik, hoor ik geen stemmen meer.’

‘Dat is prachtig!’

‘Maar ik ben niet tevreden, ik voel me zo vreemd, net een robot.’

Vijfentwintig tot vijftig procent van de behandelingen met antipsychotica gaat gepaard met negatieve ervaringen (Weiden e.a. 1989; Hogan & Awad 1992). Toch wordt in slechts 13% van de studies naar het effect van antipsychotica aandacht besteed aan ervaringen van patiënten zelf (Collins e.a. 1991). De laatste jaren wordt door de geneesmiddelen-industrie in toenemende mate geschermd met ‘de kwaliteit van leven verhogende invloed’ of ‘gevoelsrespecterende werking’ van moderne antipsychotica. Deze aandacht voor persoonlijke ervaringen van de patiënt is toe te juichen. Men kan zich echter afvragen of onze kennis over Subjectieve Ervaringen gerelateerd aan behandeling met Antipsychotica (SEA) dergelijke uitspraken toelaat.

In eerder verschenen overzichtsartikelen betreffende SEA wordt ingegaan op negatieve subjectieve ervaringen (Noll e.a. 1991; Awad 1993; Lewander 1994); positieve ervaringen, definiëring en meetinstrumenten worden niet besproken.

Dit artikel geeft een overzicht van de tot nu toe verschenen literatuur over SEA bij patiënten met schizofrenie, en staat stil bij de volgende vragen:

- Wat is de definitie van SEA;
- Welke meetinstrumenten zijn er om SEA te bepalen;
- Welk verband bestaat er tussen SEA en therapietrouw;
- Welk verband bestaat er tussen SEA en het therapeutisch effect van antipsychotica;
- Welke factoren beïnvloeden SEA;
- Is SEA afhankelijk van het type antipsychoticum?

Methode

Artikelen zijn verzameld met behulp van Medline (trefwoorden neuroleptics/side effects/subjective en neuroleptics/dysphoria, vanaf 1985 t/m 11-1997) en referentie-onderzoek.

Definitie

Er is geen algemeen aanvaarde definitie van SEA. Voorbeelden van sporadisch gegeven definities zijn: 'subjectieve, niet observeerbare verschijnselen, vermeld door patiënten die neuroleptica gebruiken' (subjectieve bijwerkingen van neuroleptica, Noll e.a. 1991), 'een veranderde subjectieve staat na slechts enkele doses van een neurolepticum' (subjectieve reactie op antipsychotica, Awad 1993) en 'moeilijk te objectiveren bijwerkingen betreffende motoriek, denken en emotie' (subjectieve well-being, Naber 1995).

De meeste auteurs beschrijven *negatieve* ervaringen als angst, somberheid, agitatie, akinesie, cognitieve stoornissen, vaag zien, spiertrekkingen en 'een zombiegevoel'. Gehanteerde begrippen zijn 'dysforie' (Van Putten 1974; Van Putten & May 1978a; Singh & Kay 1979; Van Putten & Marder 1987; Weiden e.a. 1989; Emerich & Sanberg 1991), 'subjectieve bijwerkingen' (Noll e.a. 1991) of 'deficit syndrome' (Lewander 1994).

Een aantal begrippen vertonen overlap met negatieve symptomatologie in het kader van schizofrenie ('deficit syndrome'; Lewander 1994), extrapiramidale bijwerkingen ('akathisie'; Van Putten 1975) of depressie ('akinetische depressie'; Van Putten & May 1978b).

Sommige auteurs hanteren begrippen die ook ruimte laten voor *positieve* ervaringen als afname van labiliteit, helder kunnen denken en energiek zijn. Voorbeelden hiervan zijn 'subjective response to neuroleptics' (Awad 1993), 'subjective well-being under neuroleptics' (Naber 1994) en 'effects ascribed subjectively to neuroleptic medication' (Windgassen 1992). Uit de studie van Windgassen (1992) naar subjectieve ervaringen tijdens behandeling met clozapine blijkt het van belang om ook voor *positieve* beleavingsaspecten oog te hebben. Hij vindt dat

patiënten die een overwegend negatieve subjectieve reactie melden, evenveel negatieve, maar minder positieve subjectieve belevingen hebben in vergelijking tot patiënten met een overwegend positieve subjectieve reactie.

In dit artikel wordt uitgegaan van een brede definitie van het begrip SEA: alle door de patiënt ervaren niet te objectiveren veranderingen, zowel positief als negatief, op lichamelijk, emotioneel en cognitief vlak, gerelateerd aan behandeling met antipsychotica. Op dit moment ontbreken onderzoeksresultaten die een engere definitie mogelijk maken.

Meetinstrumenten

Er zijn drie schalen beschikbaar om SEA te meten, namelijk de 'Van Putten & May'-schaal (Van Putten e.a. 1978a, 1981), de DAI-10 (Drug Attitude Inventory; Hogan & Awad 1992) en de SWN (Subjective Well-being under Neuroleptics; Naber e.a. 1994 en 1995; Nederlandse vertaling: De Haan 1995). In ontwikkeling is een subjectieve bijwerkingenlijst van Van Loonen e.a.

De eenvoudigste, niet op betrouwbaarheid onderzochte, semi-gestructureerde, vier items tellende 'Van Putten & May'-schaal is het best te gebruiken bij acuut psychotische patiënten. De SWN (36 items), met een goede test-hertestbetrouwbaarheid en goede gevoeligheid voor medicatieverandering, is de meest gedifferentieerde zespunts-zelfbeoordelingsschaal, die zowel positieve als negatieve ervaringen meet. Een nadeel is dat deze schaal is samengesteld door patiënten een keuze te laten maken uit een voorgeselecteerd aantal items. De DAI-10, een niet op betrouwbaarheid onderzochte tien items tellende tweepunts-zelfbeoordelingsschaal, is het minst geschikt, omdat deze ook houding ten opzichte van medicatie en kennis over terugvalpreventie meet.

De validiteit van de schalen is discutabel, omdat geen van de schalen ontwikkeld is vanuit een uitgewerkt concept en een algemeen aanvaarde definitie van SEA überhaupt ontbreekt. Hogan & Awad vergelijken in 1992 de DAI-10 en de 'Van Putten & May'-schaal om de validiteit van het concept 'subjective response to neuroleptics' te testen. De mate van onderlinge overeenkomst in het bepalen van een 'dysfore' danwel 'non-dysfore' reactie is groot, waaraan voorbarig de conclusie verbonden wordt dat sprake is van een valide concept.

Verband tussen SEA en therapietrouw

Er zijn vijf ongecontroleerde studies, sterk verschillend in methodologische opzet, naar het verband tussen SEA en therapietrouw (Van Putten 1974; Van Putten e.a. 1981; Hogan e.a. 1983; Weiden e.a. 1989; Naber e.a. 1994). Uit deze studies blijkt een duidelijke samenhang tussen negatieve subjectieve ervaringen en therapie-ontrouw.

Naber e.a. (1994) onderzoeken als enigen het verband tussen positieve ervaringen en therapietrouw. Zij vinden geen significant verschil tussen therapietrouwe en -ontrouwe patiënten wat betreft positieve ervaringen.

Volgens Hogan e.a. (1983) hangt therapietrouw sterker samen met de subjectieve reactie van de patiënt op antipsychotica dan met wat de patiënt weet (bijv. over terugval-preventie) of denkt over de medicatie.

Verband tussen SEA en therapeutisch effect

Er zijn negen ongecontroleerde studies, sterk verschillend in methodologische opzet, naar het verband tussen SEA en therapeutisch effect. In zeven van de negen studies is een gunstig therapeutisch effect positief gecorreleerd met minder negatieve subjectieve ervaringen (May e.a. 1976; Van Putten & May 1978a; Singh & Kay 1979; Van Putten e.a. 1981; Vinar e.a. 1984; Hogan e.a. 1985; Hogan & Awad 1992). In twee studies wordt geen verband gevonden tussen SEA en therapeutisch effect (Ayers e.a. 1984; Weiden e.a. 1989).

Factoren die van invloed zijn op SEA

Over de invloed van psychopathologie op SEA is weinig bekend en voorzover onderzoek is verricht, zijn de bevindingen tegenstrijdig. Lange tijd is gedacht dat negatieve ervaringen samenhangen met het ziektebeeld schizofrenie en niet zozeer met gebruik van antipsychotica. Echter ook onder gezonde vrijwilligers (o.a. Pfeiffer e.a. 1968) en niet-psychotische kinderen met het syndroom van Gilles de la Tourette (Bruun 1988; Caine & Polinsky 1979) zijn negatieve subjectieve ervaringen gevonden tijdens het gebruik van antipsychotica.

Betreffende extrapiramidale stoornissen vindt Van Putten (1974; Van Putten e.a. 1981) een positief verband tussen akathisie en in mindere mate akinesie, en een 'dysfore respons' op antipsychotica. Hogan & Awad (1992) vinden na drie weken behandeling met antipsychotica extrapiramidale bijwerkingen bij 96% van de 'dysfore' responders en bij 70% van de 'non-dysfore' responders. Met name rigiditeit wordt geassocieerd met een 'dysfore' respons. Een verband tussen SEA en extrapiramidale stoornissen wordt niet of nauwelijks gevonden door Singh & Kay (1979), Naber e.a. (1994), Hogan & Awad (1985), Caine & Polinsky (1979) en Lewine (1990). Een punt van kritiek is dat in geen van genoemde studies gecorrigeerd wordt voor behandeling met anticholinergica.

Alleen farmacokinetiek of dosering kan de gebleken variabiliteit van SEA waarschijnlijk niet verklaren, daar Van Putten e.a. (1980) geen verschil in plasmaspiegels van antipsychotica vinden tussen 'dysfore' en 'non-dysfore' responders.

Dopaminerge neurotransmissie speelt een rol bij het vermogen plezier te ervaren (hedonie). Dit maakt begrijpelijk dat selectieve dopamine-antagonisten (klassieke antipsychotica) een negatieve SEA kunnen veroorzaken. Een gedegen onderzoek naar SEA bij klassieke antipsychotica ontbreekt. Naber e.a. (1994) vinden een minder negatieve SEA bij patiënten die op clozapine zijn ingesteld, dan bij patiënten die een klassiek antipsychoticum krijgen. Franz e.a. (1997) vinden hogere 'kwaliteit van leven' scores bij behandeling met clozapine en risperidon in vergelijking tot behandeling met klassieke antipsychotica.

Over de invloed van persoonlijkheid, geslacht, houding ten opzichte van medicatie en ziekte, co-medicatie, gebruik van softdrugs en therapeutische relatie is weinig bekend.

Bespreking en conclusie

Er is geen overeenstemming over de definitie van SEA. De validiteit van het concept SEA is dan ook omstreden. De grenzen tussen SEA, primaire negatieve symptomen, extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica en depressieve symptomatologie zijn onduidelijk. In de literatuur is met name aandacht besteed aan negatieve subjectieve ervaringen (subjectieve bijwerkingen) en zijn positieve reacties onderbelicht gebleven. Wij stellen de volgende voorlopige definitie voor: alle door de patiënt ervaren, niet te objectiveren veranderingen, zowel positief als negatief, op lichamelijk, emotioneel en cognitief vlak, gerelateerd aan behandeling met antipsychotica.

Door het ontbreken van een duidelijke definitie van SEA hebben de schalen die SEA meten, een beperkte validiteit. De 'Van Putten & May'-schaal (1981) is het meest geschikt om te gebruiken bij floride psychotische patiënten, de 'SWN' van Naber e.a. (1994) is de meest gedifferentieerde zelfbeoordelingsschaal, die zowel een deel bevat dat negatieve als positieve subjectieve ervaringen meet.

Uit het gerefereerde onderzoek komen de volgende voorlopige conclusies naar voren. Er is een verband tussen negatieve subjectieve ervaringen en medicatie-ontrouw. Deze bevinding is van belang in het overleg met patiënten over onderhoudsmedicatie. Het zoeken naar antipsychotica met minder negatieve SEA verbetert mogelijk therapietrouw met daardoor een vermindering van het aantal psychotische recidieven. De relatie tussen SEA en het therapeutisch effect is minder duidelijk. Niet alle studies tonen een verband aan en bovendien kan de invloed van SEA op het therapeutisch effect ook verklaard worden door de variatie in therapietrouw.

Vooralsnog is weinig bekend over de variabelen die SEA bepalen. Wel vinden Naber e.a. (1994) een minder negatieve SEA bij clozapine in vergelijking tot klassieke antipsychotica. Deze bevinding is klinisch relevant. Mogelijk is er een subgroep patiënten met een overwegend

negatieve SEA op klassieke antipsychotica die behandeling met clozapine als prettiger ervaart.

Het is wenselijk nader onderzoek te doen naar SEA, in eerste instantie ter validering van het concept. Een dubbelblinde, prospectieve, gerandomiseerde, cross-over medicatiestudie, liefst placebogecontroleerd, zou ideaal zijn om de relatie tussen antipsychotica en SEA te onderzoeken. Aangezien een placeboconditie bij psychotische patiënten niet verantwoord is, kan dit onderzoek eventueel ook opgezet worden als vergelijking tussen twee verschillende antipsychotica (klassiek versus atypisch). Als meetinstrument zou de SWN (Naber 1994 en 1995) gehanteerd kunnen worden. Gezien de problemen in het afgrenzen van SEA is er echter ook veel voor te zeggen een nieuw instrument te ontwikkelen door subjectieve ervaringen van patiënten te inventariseren.

In ieder geval dient SEA in vergelijkende antipsychotica-studies gemeten te worden. Op die manier kunnen psychiaters (en geneesmiddelenproducenten) meer inhoud geven aan de uitspraak 'de klant is koning'.

Met dank aan dr. E. Hoenkamp, die de aanzet gaf tot deze literatuurstudie.
Vertaling SWN is te verkrijgen via L. de Haan.

Summary: Subjective experiences of patients with schizophrenia related to treatment with antipsychotics

This article reviews the Subjective Experiences of patients with schizophrenia related to treatment with Antipsychotics (SEA), factors influencing SEA and the relation between SEA and medication compliance and therapeutic outcome. There seems to be a correlation between negative subjective experiences (25-50%) and non-compliance. Subjective responses during clozapine treatment appear to be less negative compared to responses during conventional antipsychotic treatment. A clear definition of SEA is lacking and a working definition is suggested. We discuss problems concerning the concept of SEA and make suggestions for further investigation.

Literatuur

- Awad, A.G. (1993). Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 3, 609-618.
- Ayers, T., Liberman, R.P., & Wallace, C.J. (1984). Subjective response to antipsychotic drugs: Failure to replicate predictions of outcome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 2, 89-93.
- Bruun, R.D. (1988). Subtle and underrecognized side effects of neuroleptic treatment in children with Tourette's disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 621-624.
- Caine, E.D., & Polinsky, R.J. (1979). Haloperidol induced dysphoria in patients with Tourette's syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 136, 1216-1217.
- Collins, E.J., Hogan, T.P., & Desai, H. (1991). Measurement of therapeutic response in schizophrenia: A critical survey. *Schizophrenia Research*, 5, 249-253.
- Emerich, D.F., & Sanberg, P.R. (1991). Neuroleptic dysphoria. *Biological Psychiatry*,

29, 201-203.

- Franz, M., Lis, S., Plüddemann, K., e.a. (1997). Conventional versus atypical neuroleptics: Subjective qualitative of life in schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 11, 1997, 422-425.
- 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.
- Hogan, T.P., Awad, A.G., & Eastwood, M.R. (1985). Early subjective response and prediction of outcome to neuroleptic drug therapy in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 30, 246-248.
- Hogan, T.P., & Awad, A.G. (1992). Subjective response to neuroleptics and outcome in schizophrenia: A re-examination comparing two measures. *Psychological Medicine*, 22, 347-352.
- Lewander, T. (1994). Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 380, 8-13.
- Lewine, R.R.J. (1990). A discriminant validity study of negative symptoms with a special focus on depression and antipsychotic medication. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1463-1466.
- Loonen, A.J.M., Doorschot, C.H., Duivenvoorden, H.J., e.a. (1996). *Exploratief onderzoek naar de validiteit en betrouwbaarheid van het MASEAS-computerinterview bij anti-depressivum- en antipsychoticum-gebruikers*. Publicatie in voorbereiding.
- May, P.R.A., Putten, T. van, Yale, C., e.a. (1976). Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: A test dose model. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 162, 177-183.
- Naber, D., Walther, A., Kircher, T., e.a. (1994). Subjective effects of neuroleptics predict compliance. In W. Gaebel en R. Awad (red.), *Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia concepts and methods* (pp. 85-98). Heidelberg: Springer.
- Naber, D. (1994b). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs. Relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 3, 133-138.
- Noll, R.L., Hoenkamp, E., & Nolen, W.A. (1991). Subjectieve bijwerkingen van neuroleptica. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 135, 45, 2113-2116.
- Pfeiffer, C.C., Goldstein, L., & Murphree, H.B. (1968). Effects of parenteral administration of haloperidol and chlorpromazine in man. Normal subjects: Quantitative EEG and subjective responses. *Journal of Clinical Pharmacology*, 8, 79-88.
- Putten, T. van (1974). Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Archives of General Psychiatry*, 31, 67-72.
- Putten, T. van (1975). The many faces of akathisia. *Comprehensive Psychiatry*, 16, 43-47.
- Putten, T. van, & May, P.R.A. (1978a). Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 35, 477-480.
- Putten, T. van, & May, P.R.A. (1978b). Akinetic depression in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 35, 1101-1107.
- Putten, T. van, May, P.R.A., & Marder, S.R. (1980). Subjective response to thiothixene and chlorpromazine. *Psychopharmacology Bulletin*, 16, 36-38.
- Putten, T. van, May, P.R.A., Marder, S.R., e.a. (1981). Subjective response to antipsychotic drugs. *Archives of General Psychiatry*, 38, 187-190.
- Putten, T. van, & Marder, S.R. (1987). Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 13-19.
- Singh, M.M., & Kay, S.R. (1979). Dysphoric response to neuroleptic treatment in

schizophrenia: Its relationship to autonomic arousal and prognosis. *Biological Psychiatry*, 79, 277-294.

Vinar, O., Hrubcova, E., & Smolik, P. (1984). Subjective response to a test dose predicts the therapeutic outcome. *Activitas Nervosa Superior*, 26, 1, 19-21.

Weiden, P.J., Mann, J.J., Dixon, L., e.a. (1989). Is neuroleptic dysphoria a healthy response? *Comprehensive Psychiatry*, 30, 546-552.

Windgassen, K. (1992). Treatment with neuroleptics: The patient's perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 405-410.

Auteurs zijn respectievelijk werkzaam als agio psychiatrie afdeling Psychiatrie AZG, psychiater afdeling Psychiatrie AMC en psychiater afdeling Psychiatrie AZG. Correspondentieadres: mevr. drs. C. ten Brink, afdeling Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-2-1998.