

Een standaardvoorlichtingsprogramma voor de lithiumbehandeling

Een replicatieonderzoek

*door E.A.M. Knoppert-van der Klein, C.A.L. Hoogduin,
A.S. van Peski-Oosterbaan en J.R. Beck-Lie A Fat*

Samenvatting

Een eenvoudig voorlichtingsprogramma over lithium, bestaande uit een videoband en een informatiefolder, leidde tot een toename van kennis over lithium. Ook de attitudes ten opzichte van de behandeling met lithium werden positief beïnvloed. Het gerapporteerde aantal bijwerkingen nam, ondanks de informatie over de bijwerkingen van lithium, niet toe. De therapietrouw, gemeten met behulp van de lithiumratio en het geschatte aantal gemiste lithiumnames voor en na de voorlichting, veranderde niet.

Inleiding

Recidieven, het opnieuw optreden van een manie of een depressie bij patiënten die lithium gebruiken zijn voor een deel te wijten aan therapieontrouw. De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar therapieontrouw (compliance) en therapieontrouw (non-compliance) (Broekhuysen e.a. 1994). Therapieontrouw bij medicatiegebruik varieert van 15 tot 85%, zowel voor psychiatrische patiënten als voor somatisch zieken (Jamison en Akiskal 1983). Therapieontrouw bij patiënten met een bipolaire stoornis die profylactische medicatie (lithium) gebruiken bedraagt gemiddeld 30% (Gitlin e.a. 1989; Cochran 1986). Therapieontrouw kan gunstig beïnvloed worden door therapietrouwbevorderende maatregelen zoals het verstrekken van (duidelijke) informatie over de ziekte en de behandeling (Becker en Maiman 1980; Walker 1981; Jamison en Akiskal 1983; Cochran 1984; Frank e.a. 1985).

Wanneer patiënten informatie begrijpen en onthouden, volgen zij voorschriften beter op (Broekhuysen e.a. 1994). Het bevorderen van therapietrouw door middel van het gebruik van een informatieboekje voorafgaand aan de behandeling bleek succesvol in de klinische praktijk (Walker 1981). Stitt en Trinca (1979) kwamen na aanbieder van een uitgebreid voorlichtingsprogramma tot de conclusie dat patiënten nog meer baat hadden bij een audiovisueel dan bij een geschreven voorlichtingsprogramma. Ook Mullen e.a. (1985) geven aan dat geschreven informatie alleen van beperkte waarde is. Peet en Harvey (1991) toonden

aan dat een relatief eenvoudig voorlichtingsprogramma, bestaande uit een videoband, een geschreven folder en een follow-up-huisbezoek, een substantiële en blijvende verbetering gaf in kennis van patiënten over hun lithiumbehandeling en een toename van de therapietrouw. Eenzelfde voorlichtingsprogramma zonder follow-up-huisbezoek bleek minder kennisvermeerdering over lithium te geven. Om na te gaan of een dergelijk voorlichtingsprogramma ook in Nederland effectief is, re-pliceerden we het onderzoek van Peet en Harvey, waarbij we ons de volgende vragen stelden:

1. Wordt de kennis over behandeling met lithium verbeterd door voorlichting hierover met behulp van een videoband en een informatiefolder?
2. Veranderen hierdoor de attitudes van patiënten ten opzichte van hun behandeling met lithium?
3. Verbetert de therapietrouw (gemeten met behulp van de lithiumratio en met het geschatte aantal gemiste lithiuminnames) door het geven van voorlichting over de behandeling met lithium?
4. Is er een verandering in de melding van bijwerkingen vast te stellen na het geven van deze informatie?

Variabelen en meetinstrumenten

Voor de vraagstelling zijn de kennis over de lithiumbehandeling, attitudes ten opzichte van de lithiumbehandeling, therapietrouw en bijwerkingen van belang. Voor het meten van deze variabelen zijn als meetinstrumenten gebruikt:

- de Lithium Kennis Test (LKT)¹ (Peet en Harvey 1991); deze meet de kennis die noodzakelijk is voor een veilig en effectief gebruik van lithium. De LKT werd gescoord door middel van toekenning van één punt voor elk juist antwoord en aftrekken van één punt voor elk onjuist antwoord. Onjuiste antwoorden op items waarvan de kennis nodig is voor een veilige behandeling met lithium, werden samengeteld en vormden zo een aparte 'hazard'-score (LKTH);
- de Lithium Attituden Vragenlijst (LAV)¹ (Harvey 1991); deze meet de (negatieve) attitudes ten opzichte van de lithiumbehandeling;
- lithiumratio en het geschatte aantal gemiste lithiuminnames; deze metingen vormen een maat voor de therapietrouw. Een toename of afname van de lithiumratio (= de lithiumconcentratie in de erythrocyt gedeeld door de lithiumconcentratie in het plasma) correleert met respectievelijk een verbetering of verslechtering van de therapietrouw (Gengo e.a. 1980; Harvey e.a. 1991). Daarbij moeten andere factoren die invloed op de lithiumratio kunnen hebben, zoals lithiumdosis en comedicaatie, wel constant blijven. Het

is gebleken dat de lithiumratio een gevoeliger maat is voor de therapietrouw dan de lithiumplasma'spiegel, omdat de lithiumratio meer constant is binnen een individu dan de plasma'spiegel. Na een periode waarin geen lithium is ingenomen, duurt het voor de lithiumratio langer om weer op het voorafgaande niveau te komen dan voor de plasma'spiegel. Na meer dan één week staken is de herstelperiode voor de plasma'spiegel enkele dagen en voor de lithiumratio ongeveer drie weken (Rybakowski e.a. 1978). De lithiumratio geeft dus informatie over de therapietrouw in de drie voorafgaande weken, terwijl de plasma'spiegel slechts informatie geeft over enkele dagen voorafgaand aan de bepaling. Patiënten die enkele dagen voor de bepaling van hun lithium weer even hun medicatie innemen, kunnen een goede lithiumplasma'spiegel hebben. Ze zijn echter te herkennen aan een lagere lithiumratio, indien deze waarde te vergelijken is met eerdere stabiele individuele waarden;

- bijwerkingenlijst; een aantal uit de literatuur bekende bijwerkingen van lithium zoals misselijkheid, dorst, droge mond, polyurie, diarree en tremor werden beoordeeld aan de hand van de hinder die de patiënt ervan ondervond, en gescoord als afwezig, licht met nauwelijks hinder, matig met enige hinder en sterk met veel hinder. De lijst bevat 19 items.²

Bovendien zijn epidemiologische en klinische gegevens verzameld.

Patiënten en procedure

Er werden zestig achtereenvolgende patiënten, met een stemmingsstoornis in remissie waarvoor ze al een aantal jaren lithium gebruikten, op een lithiumpolikliniek (Reinier de Graaf Gasthuis, Delft) bereid gevonden mee te doen aan het onderzoek. De patiënten moesten in staat zijn de Nederlandse taal te verstaan, te begrijpen en te lezen. Zeven patiënten zagen er bij nader inzien toch van af, één patiënt werd manisch en viel uit, één patiënt werd opgenomen, één patiënt kreeg een auto-ongeluk, twee patiënten werden voor verdere behandeling doorverwezen naar elders en bij twee patiënten werd de lithiummedicatie gestaakt. Er bleven ten slotte zesenzeventig patiënten over. Na informed consent werden de patiënten at random verdeeld in twee groepen van respectievelijk 22 en 24 patiënten. Beide groepen vulden de LKT en LAV in.

Tijdens de tweede zeswekelijkse controle (week 6) werd bij beide groepen opnieuw de LKT en LAV afgenomen. De eerste groep kreeg vervolgens individueel in aanwezigheid van de behandelend arts een eenvoudig voorlichtingsprogramma, bestaande uit een circa tien minuten durende videoband over de juiste toepassing van lithium bij de behandeling van stemmingsstoornissen, te zien. Deze band bevat alle informatie die nodig is om de vragen van de LKT juist te kunnen

beantwoorden. Tevens werd de tekst van de videoband als informatiefolder mee naar huis gegeven, zonder verdere instructies. Er werd gebruik gemaakt van een Nederlandse versie van de Engelstalige videoband en een Nederlandse versie van de Engelse informatiefolder.

Tijdens de volgende controle (week 12) vulden beide groepen opnieuw een LKT en LAV in en kreeg groep 2 het voorlichtingsprogramma. Zes weken later (week 18) werd weer bij beide groepen een LKT en een LAV afgenomen. Deze procedure werd nogmaals herhaald bij follow-up zes weken later (week 24). De bijwerkingenlijst werd zowel bij aanvang van het onderzoek als bij elke zeswekelijkse controle ingevuld. Voor de bepaling van lithium in het serum en intracellulair werd bij aanvang van het onderzoek en bij elke zeswekelijkse controle bloed afgenomen. Bij elke controle werd ook het door de patiënt geschatte aantal gemiste lithiuminnames genoteerd.

De statistische analyses werden verricht met behulp van non-parametrische testen gezien de niet normale verdeling van de scores. Voor de vergelijkingen binnen de groepen werd de rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt en voor de tussengroepvergelijking de toets van Wilcoxon-Mann-Whitney.

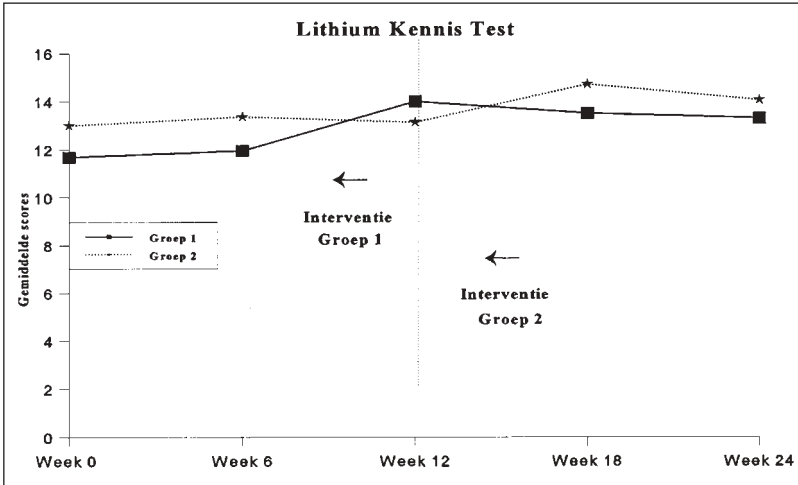
Resultaten

Epidemiologische en klinische gegevens van beide groepen toonden geen significante verschillen. Beide groepen bestonden voornamelijk uit patiënten met een bipolaire stoornis. De groepen vertoonden geen significant verschil in LKT-score aan het begin van het onderzoek.

Bij beide groepen was er zes weken na de voorlichting sprake van een significante toename van de LKT-scores (figuur 1). Om vast te stellen of verbeterde LKT-scores ook praktische voordelen voor de patiënten inhielden, werden de LKTH(azard)-scores geanalyseerd. Na de voorlichting toonde zowel groep 1 als groep 2 een significante verbetering op deze scores (figuur 2). De groepen verschilden niet wat betreft LAV-score aan het begin van het onderzoek. Beide groepen toonden een (significante) verbetering van de LAV-scores na het voorlichtingsprogramma (figuur 3).

De tussengroepvergelijking op week 12 waarbij groep 1 al wel, maar groep 2 het voorlichtingsprogramma nog niet heeft gekregen, laat significante verschillen zien wat betreft lithiumkennishazardscore en lithiumattitudenscore en toont derhalve aan dat de voorlichtingsmethode een positief effect heeft.

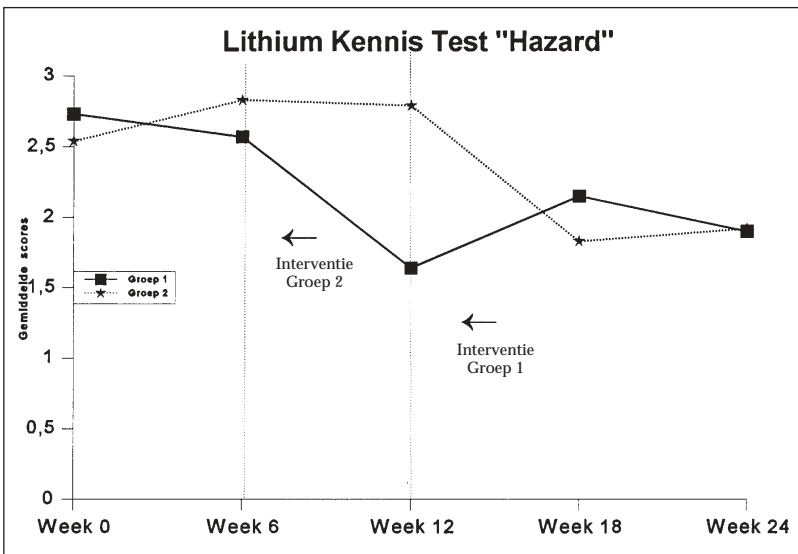
Er werd bij beide groepen geen significant verschil gevonden in het aantal matige en sterke bijwerkingen voor en na de voorlichting. De therapietrouw, gemeten met behulp van de lithiumratio en het geschatte aantal gemiste lithiuminnames, liet geen significante verschillen zien voor en na de voorlichting (rangtekentoets van Wilcoxon).



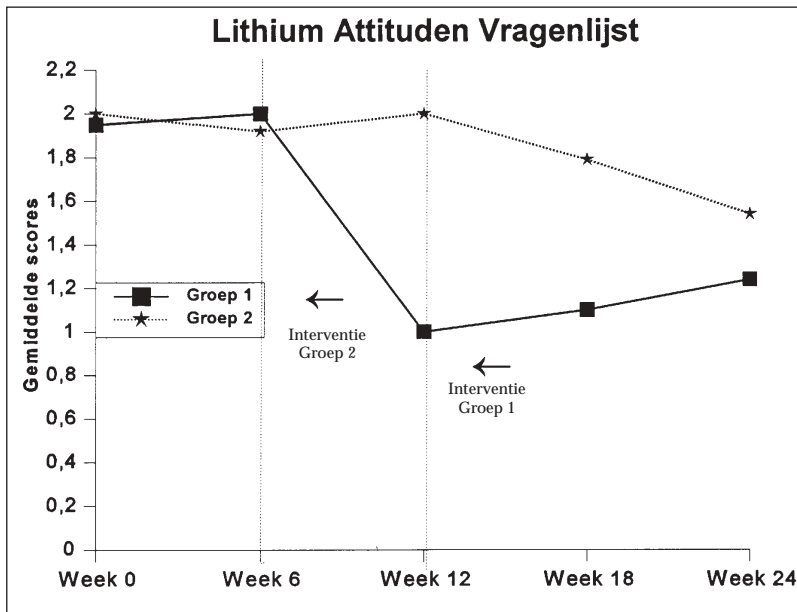
Figuur 1: Effecten van het voorlichtingsprogramma op de Lithium Kennis Test-score

Discussie

Ook bij een Nederlandse populatie patiënten die lithium gebruiken laat een relatief eenvoudig voorlichtingsprogramma, bestaande uit een videoband en een informatiefolder, een positief effect zien op de kennis over en de attitude ten opzichte van de behandeling met lithium. Ook



Figuur 2: Effecten van het voorlichtingsprogramma op de Lithium Kennis Test 'Hazard'-score



Figuur 3: Effecten van het voorlichtingsprogramma op de Lithium Attituden Vragenlijst-score

de tussengroepvergelijking toont het nut van het programma (interventie-effect).

Deze resultaten werden ook gevonden door Peet en Harvey (1991) in hun onderzoek dat wij repliceerden. Bij vergelijking van beide onderzoeken tonen de resultaten van Peet en Harvey een groter effect van het programma op de kennis en attitude van de patiënten. Dit verschil in effect krijgt minder betekenis wanneer men bedenkt dat de patiënten in het replicatieonderzoek aanzienlijk hogere scores hadden op de LKT aan het begin van het onderzoek en uiteindelijk hoger uitkwamen qua kennis. Ook scoorden zij aan het begin van het onderzoek lager op de LKTH en LAV en kwamen zij ook lager uit aan het eind van het onderzoek. De Nederlandse onderzoeksgroep bezat dus aan het begin van het onderzoek al meer kennis over lithium en stond er positiever tegenover in vergelijking met de Engelse groep. Of dit voor de gehele Nederlandse populatie van patiënten die lithium gebruiken ook geldt, valt op grond van dit onderzoek niet vast te stellen. De groep in het onderzoek van Peet en Harvey die tevens een huisbezoek kreeg, toonde een grotere toename van de kennis en behield die ook. Evenmin als Peet en Harvey hebben wij kunnen vaststellen of het de videoband, de informatiefolder of de combinatie van beide is geweest die belangrijk was voor de kennistoename. Eerder is in de literatuur al gemeld dat geschreven informatie alleen weinig effect zou hebben (Stitt en Trinca 1979; Mullen e.a. 1985).

Het gevonden effect in dit replicatieonderzoek zal voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden. Er mag dan sprake zijn van een duidelijke toename van kennis, het is helaas niet zo dat deze verbetering van blijvende aard is. De kennis neemt langzaam af. Peet en Harvey melden dat er in de educatiegroep nauwelijks enige vermindering optrad van de opgedane kennis gedurende de resterende tijd in het onderzoek, en dat er bij de controlegroep geen sprake was van een significante daling aan het eind van het onderzoek. Zij concluderen derhalve dat het voorlichtingsprogramma een substantiële en aanhoudende verbetering in kennis geeft. Het effectverlies zal mogelijk ondervangen kunnen worden door herhaling van (gedeelten van) het programma of door het stimuleren van de patiënten de informatiefolder opnieuw door te lezen en onduidelijkheden hierin te bespreken met de behandelend arts.

Ook de informatie over bijwerkingen en vergiftigingsverschijnselen leidde tot een verbetering van de attitude ten opzichte van de behandeling met lithium en niet tot een toename van de rapportage van bijwerkingen. De therapietrouw, bekeken met behulp van de lithiumratio en het geschatte aantal gemiste innames, veranderde niet, in tegenstelling tot de bevindingen hierover van Peet en Harvey (1991). Een mogelijke verklaring kan zijn dat de therapietrouw al goed was en nauwelijks kon verbeteren, zoals ook de kennis met betrekking tot de lithiumbehandeling al hoog was en minder kon verbeteren.

Concrete maatregelen ter verbetering van de therapietrouw, naast het verstrekken van informatie over ziekte en behandeling, zijn:

- het betrekken van partner/gezin/familie en/of belangrijke anderen bij de behandeling;
- het opbouwen van een goede therapeutische relatie;
- continuïteit van de behandeling;
- het actief betrekken van de patiënt bij de behandeling, bijvoorbeeld door middel van registratieopdrachten (stemming/activiteiten/bijwerkingen); en, indien geïndiceerd:
- psychotherapie.

Goodwin en Jamison (1990) geven een uitgebreid overzicht over 'compliance' in hun standaardwerk *Manic-Depressive Illness*.

Tot slot

De Lithium Kennis Test zou als screeningsinstrument gebruikt kunnen worden om te onderzoeken of het kennisniveau van een behoorlijk gehalte is en aldus te onderzoeken of een dergelijke voorlichting nog iets kan toevoegen aan het kennisniveau dat reeds aanwezig is.

De Lithium Attituden Vragenlijst kan gebruikt worden om negatieve attitudes op te sporen. Vervolgens kunnen therapeutische interventies hierop gericht worden.

Het bijhouden van bijwerkingen op een lijst toont dat je zorgvuldig

bezig bent en de klachten van de patiënt serieus neemt. Het geeft de mogelijkheid eerder in te grijpen bij het optreden van hinderlijke en/of schadelijke bijwerkingen.

Het voorlichtingsprogramma, nu gegeven tijdens een al langerdurend bestaande lithiumbehandeling, kan ook gebruikt worden voor het begin van de lithiumbehandeling. Het kan individueel of groepsgewijs en klinisch of poliklinisch gebruikt worden. Ook is het goed in te passen in een psycho-educatiecursus. Wel dient men te bedenken dat in de acute fase van een ziekte-episode te veel informatie negatief kan werken en gefaseerd verstrekt dient te worden (Knoppert e.a. 1995).

Met dank aan mevrouw R.C. van der Mast, psychiater, voor haar nuttige adviezen. Tevens dank aan mevrouw J. Wols-Meulstee (vakgroep Psychiatrie Rijksuniversiteit Leiden) voor haar inzet bij het maken van de grafieken en haar algehele secretariële ondersteuning. Ook dank aan mevrouw H. Wieberneit-Tolman voor de geboden hulp bij het voltooien van het artikel. De bepaling van de intracellulaire lithiumspiegels werd mogelijk gemaakt door de financiële steun van Duphar Nederland BV.

Noten

1. Met toestemming van Peet en Harvey werden de 'Lithium Knowledge Test' (LKT) en de 'Lithium Attitudes Questionnaire' (LAQ) in het Nederlands vertaald in respectievelijk de 'Lithium Kennis Test' (LKT) en de 'Lithium Attituden Vragenlijst' (LAV).

2. Deze lijst is afkomstig van het Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek (IPPO) en werd ook gebruikt in het landelijk onderzoek 'Lithium versus Carbamazepine in the prophylactic treatment of bipolar and schizoaffective disorder'.

Literatuur

- Becker, M.H., en L.A. Maiman (1980), Strategies for enhancing patient compliance. *Journal of Community Health*, 6, 113-135.
- Broekhuysen, A.M., G. Vreugdenhil en Th. Thiem (1994), Therapietrouw: bepalende factoren en mogelijkheden ter verbetering. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 138, 850-854.
- Cochran, S.D. (1984), Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 873-877.
- Cochran, S.D. (1986), Compliance with lithium regimens in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of Compliance in Health Care*, 1, 151-169.
- Frank, E., R.F. Prien en D.J. Kupfer e.a. (1985), Implications of noncompliance on research in affective disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 37-43.
- Gengo, F., A. Frazer en T.A. Ramsay (1980), The lithium ratio as a guide to patient compliance. *Comprehensive Psychiatry*, 21, 276-280.
- Gitlin, M.J., S.D. Cochran en K.R. Jamison (1989), Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50, 127-131.
- Goodwin, F.K., en K.R. Jamison (1990), *Manic-depressive illness*. Oxford University Press, New York.
- Harvey, N.S. (1991), The development and descriptive use of the Lithium Attitudes

- Questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 22, 211-219.
- Harvey, N.S., en R. Kay (1991), Compliance during lithium treatment, intra-erythrocyte lithium variability and relapse. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 362-367.
- Jamison, K.R., en H.S. Akiskal (1983), Medication compliance in patients with bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 6, 175-192.
- Knoppert-van der Klein, E.A.M., A. Kuyvenhoven, J. Reitsema e.a. (1995), *Lithium-behandeling en profylaxe, regionale richtlijn (Zuid-Holland Noord)*. Drukkerij Dagactiviteiten Centrum Lokatie Noordwijkerhout, Langeveld CvP Noordwijk.
- Mullen, P.D., L.W. Green en G.S. Persinger (1985), Clinical trials of patient education for chronic conditions: a comparative meta-analysis of intervention types. *Preventive Medicine*, 14, 753-781.
- Peet, M. en N.S. Harvey (1991), Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *British Journal of Psychiatry*, 158, 197-200.
- Rybakowski, J., A. Frazer en J. Mendels (1978), Lithium efflux from erythrocytes incubated in vitro during lithium carbonate administration. *Communications Psychopharmacology*, 2, 105-112.
- Stitt, R.P., en C.E. Trinca (1979), Effect of audio-visual and written instruction on drug knowledge, understanding and compliance. *Pharmacy Management*, 151, 134-142.
- Walker, J.I. (1981), Use of a patient education booklet to improve compliance with lithium therapy. *Psychosomatics*, 22, 51.

Summary: A standard education programme for patients on lithium maintenance

A relatively simple educational programme about lithium, comprising a videotape and a written hand-out, produced improvement in patient knowledge about lithium. Patient's attitudes also became more favourable after education. There was no increase in reported side-effects. The medication compliance measured with the lithium ratio and the reported tablet omissions before and after the education did not change.

De auteurs zijn respectievelijk psychiater (verbonden aan APZ Endegeest, locatie Jelgersmapolikliniek te Oegstgeest), hoogleraar psychopathologie (vakgroep Klinische Psychologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen), arts-onderzoeker (verbonden aan de Rijksuniversiteit Leiden) en arts-assistent in opleiding tot psychiater (Haags-Leids Opleidings Consortium Psychiatrie). Correspondentieadres: Postbus 1250, 2340 BG Oegstgeest, t.n.v. E.A.M. Knoppert-van der Klein.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-11-1996.