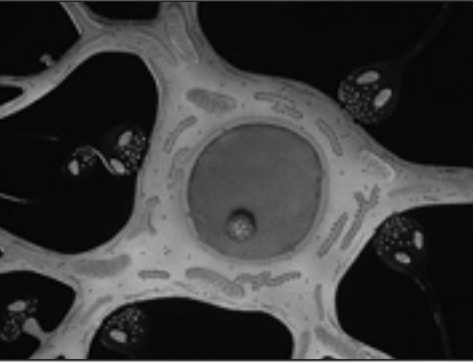


Supplement bij Neuron 2005; vol 10 (nr 9)



Gedeeltelijke therapietrouw, schizofrenie en antipsychotica van de tweede generatie

M. Floris, A. Masson, B. Delatte, A. De Nayer,
M-A. Domken, V. Dubois, B. Gillain, E. Stillemans,
J. Detraux

Inhoud

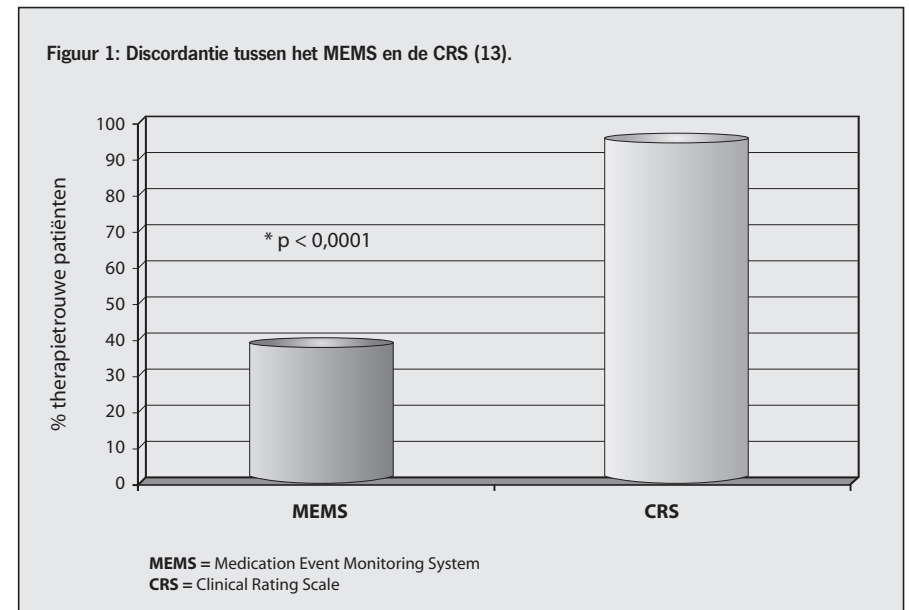
1. Inleiding	3	6.3. Omgevingsfactoren	13
2. Definitie	3	6.4. Factoren die te maken hebben met de arts en het verzorgend personeel	13
3. Gevolgen van slechte therapietrouw	5	6.4.1. Arts-patiëntrelatie	13
4. Incidentie-prevalentie	6	6.4.2. Psycho-educatie	14
5. Methoden om de therapietrouw te evalueren	7	6.4.3. Verzorgend personeel	14
5.1. Klinische evaluatie: observatie en klinisch gesprek	8	7. Behandelingsstrategieën om de therapietrouw te verbeteren	14
5.2. Biologische metingen	8	7.1. Elementen die te maken hebben met de medicatie	15
5.3. Elektronische meting	8	7.1.1. Vereenvoudiging van het behandelingsschema versus combinaties van geneesmiddelen	15
5.4. De MPR	8	7.1.2. Zoeken naar de minimale doeltreffende dosis	15
5.5. Vragenlijsten	9	7.1.3. Bijwerkingen	15
5.5.1. De Drug Attitude Inventory (DAI-30)	9	7.1.4. Gebruik van depotvormen	15
5.5.2. De MAQ (Medication Adherence Questionnaire)	9	7.1.5. Overschakeling van neuroleptica naar antipsychotica van de tweede generatie of van een behandeling per os naar een I.M. behandeling	16
5.5.3. Medication Adherence Rating Scale (MARS)	9	7.1.6. Gebruik van een nieuw injecteerbaar langwerkend antipsychoticum	16
5.5.4. De Rating of Medication Influences (ROMI)	9	7.2. Elementen die niet te maken hebben met de medicatie	17
5.5.5. De Tablets Routine Questionnaire (TRQ)	9	7.2.1. Motiverend gesprek en verwante elementen	17
6. Factoren die een invloed hebben op de therapietrouw	9	7.2.1.1. Psycho-educatie	18
6.1. Medicatiegebonden factoren	10	7.2.1.2. De ervaring van de patiënt	18
6.1.1. Doeltreffendheid en bijwerkingen	10	7.2.1.3. De ervaring van verwanten	19
6.1.2. Snelheid van werking	11	7.3. Preventie	19
6.1.3. Complexiteit van de behandeling	11	7.4. Autonoom beheer van de medicatie	19
6.1.4. Wijze van toediening	11	7.5. Modellen van therapietrouw.	19
6.1.5. Kosten van de behandeling	11	7.5.1. Opgelegde therapietrouw	19
6.2. Factoren die te maken hebben met de patiënt en de ziekte	11	7.5.2. Vrijwillige therapietrouw	20
6.2.1. Sociale en demografische factoren	11	7.5.3. Samenwerkende therapietrouw	20
6.2.2. Ziekte-inzicht en anosognosie	12	8. Conclusie	21
6.2.3. Overtuigingen en negatieve houdingen van de patiënt	12	9. Aanbevelingen	21
6.2.4. Cognitieve disfunctie	12		
6.2.5. Stoornissen van de slaap en de circadiaanse ritmes	13		
6.2.6. Waansymptomen	13		
6.2.7. Comorbiditeit: alcohol of misbruik van substanties	13		

Inleiding

Volgens het rapport "Adherence to long-term therapies: evidence for action" van de WGO uit 2003 is de slechte naleving van een behandeling van chronische ziekten een probleem dat wereldwijd toeneemt. Uit een aantal studies, die in het rapport van de WGO worden geanalyseerd, is gebleken dat het percentage chronische patiënten dat hun behandeling naleeft slechts 50% bedraagt in de ontwikkelde landen. Alles wijst erop dat dit percentage nog veel lager is in de ontwikkelingslanden. Met de toename van chronische ziekten in de wereld zal het probleem van therapietrouw enkel maar groter worden. Een gebrekkige therapietrouw is de belangrijkste reden waarom de gunstige effecten, die van een behandeling kunnen worden verwacht, niet worden behaald. Dat leidt tot medische en psychosociale complicaties en vermindert de levenskwaliteit van patiënten. Dat alles heeft tot gevolg dat wereldwijd de gezondheidssystemen hun doelstellingen niet bereiken. Het zou zelfs kunnen dat een betere therapietrouw betere resultaten oplevert voor de gezondheidszorg dan de ontwikkeling van nieuwe technologieën. Een betere therapietrouw zou de budgetten voor de gezondheidszorg significant verlagen dankzij een daling van het aantal dure interventies zoals langdurige en frequente ziekenhuisopnames, dringende zorg en intensive care (1).

Therapietrouw is een belangrijk element bij de doeltreffendheid van de behandeling in het algemeen en die van schizofrenie in het bijzonder.

In de psychiatrie, maar dit is ook het geval voor andere medische disciplines, neemt ongeveer de helft van de patiënten de medicatie niet volgens voorschrift. Therapietrouw is een gedrag. Men spreekt van therapietrouw als het gedrag van de patiënt overeenstemt met de aanbevelingen van zijn arts. Er worden nog andere termen gebruikt zoals "observance" en "compliance", maar alle verwijzen naar verschillende zorgaspecten: chemo- of psychotherapie, sociale maatregelen, maar ook naar de kwaliteit van de ambulante follow-up (naleven van de afspraken, ondergaan van de voorgeschreven onderzoeken enz.). Het onderzoek



rondom therapietrouw hangt samen met de huidige belangstelling voor de specifieke aspecten van de behandeling en weerspiegelt de bekommernis van de artsen om de biologische behandelingen waarover zij beschikken zo goed mogelijk toe te passen (2). Het aantal publicaties m.b.t. therapietrouw verdubbelt elke 5 jaar in alle sectoren van de geneeskunde, en met name in de psychiatrie (3). Tal van complexe factoren spelen daarin mee. In het rapport van Haynes en Sackett uit 1976 werd hun aantal al geraamd op ongeveer 260 (4).

Het probleem lijkt nog prangerder bij de behandeling van patiënten met schizofrenie (5) onder meer met de ontwikkeling van langwerkende injecteerbare vormen van de nieuwe antipsychotica.

Partiële therapietrouw blijft een van de grote problemen bij behandeling met antipsychotica. In de DSM-IV-TR wordt slechte therapietrouw vermeld in een extra categorie waarin bijkomende problemen worden opgesomd die een reden voor zorg kunnen zijn (V15.81) (6). Een slechte therapietrouw heeft belangrijke gevolgen, vooreerst in termen van doeltreffendheid en veiligheid. Ook moet rekening worden gehouden met de economische gevolgen van een slechte therapietrouw. Een slechte therapietrouw heeft een invloed op de symptomen van de patiënt (7) en op het aantal nieuwe ziekenhuisopnames (8), verlengt het ziekenhuisverblijf (9) en verhoogt ook de kosten ervan (10). Een slechte therapietrouw kan het aantal ziekenhuisopnames en de morbiditeit ver-

hogen alsook de levenskwaliteit van de patiënten verminderen en de relatie tussen patiënt en zorgverstrekkers verstoren (11).

Omgekeerd verbetert een goede therapietrouw de levenskwaliteit, de persoonlijke relaties, de symptomen van depressie, de levenstevredenheid, en de geestelijke gezondheid in het algemeen, en vermindert het de medisch-legale problemen. Toch houden gezondheidswerkers nog te weinig rekening met het probleem (12). Therapietrouw is moeilijk te evalueren zoals blijkt uit de sterke discordantie tussen de verschillende evaluatiemethoden in 2 recente studies (13,14) (Figuur 1 en 2). Bovendien heeft de aard van de aandoening een invloed op het risico van een slechte therapietrouw (15) (Figuur 3).

Definitie

Er worden meerdere termen gebruikt om de overeenstemming tussen het gedrag van de patiënt en de aanbevelingen van de arts te beschrijven. "Adherentie" is een neologisme dat overgewaaid is uit de Angelsaksische literatuur. "Instemming" is een term die zich beter leent voor klinische studies. "Therapeutische alliantie" en "therapeutisch contract" benadrukken het belang van het partnership. Taubert verkiest de term "coöperatie" en definieert die in negatieve zin (16). Men definieert:

- "observantie" als het naleven van gewoonlijk religieuze voorschriften, wat behoort tot het magische en het religieuze;

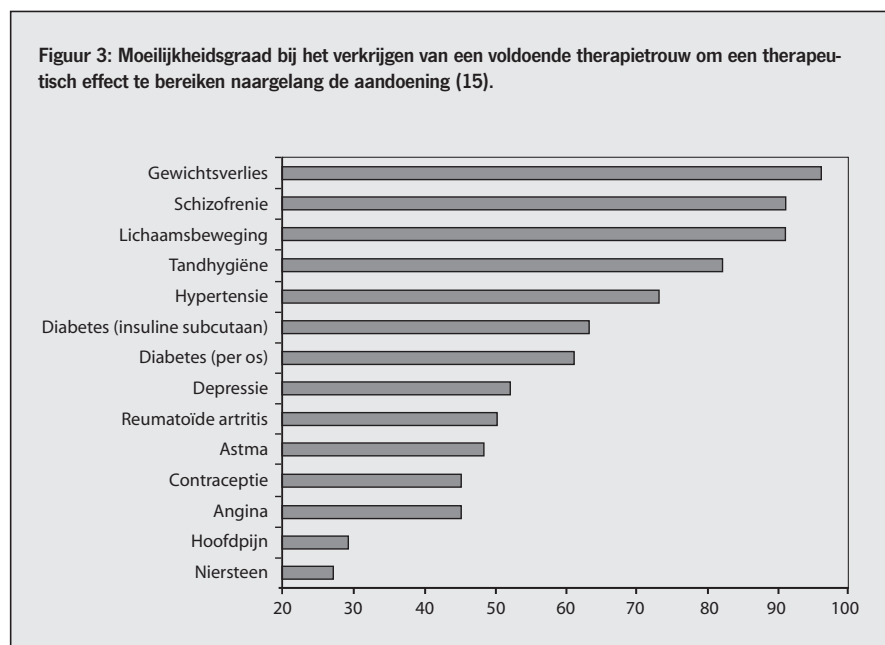
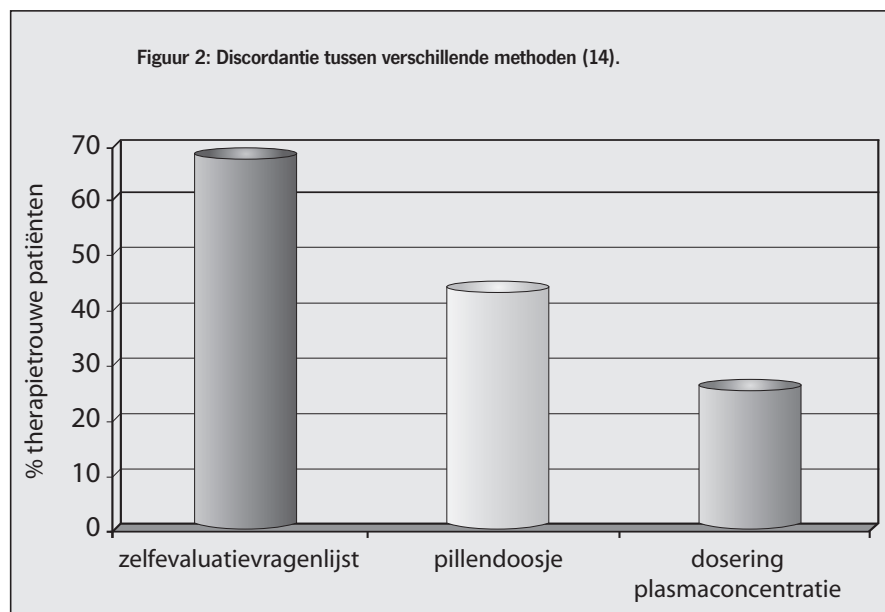
- “compliance” als een inwilliging, een actie conform aan ..., of “kruiperij”, volgzzaamheid.... termen die verwijzen naar de wil van de zorgverstreker en de volgzzaamheid en het verlangen van de patiënt om te behagen.

Tal van Engelstalige patiëntenverenigingen pleiten voor het gebruik van de term “adherence” in plaats “compliance”. Adherentie aan de behandeling erkent inderdaad de actieve deelname van de patiënt in een alliantie met gedeelde verantwoordelijkheid en doeltreffende samenwerking (5, 17). Marder stelt op gelijkaardige wijze dat het concept van adhesie wordt voorgesteld als een alternatief om de rol van de patiënt te accentueren als actieve medewerker bij het nemen van beslissingen omtrent zijn behandeling (18). Maar volgens een recente review in the *New England Journal of Medicine* zijn die twee termen niet goed genoeg en te weinig expliciet om dat gedrag van de patiënt te beschrijven (19).

Therapietrouw is een optimale concordantie in het partnership tussen arts en patiënt.

Therapietrouw verwijst naar de wijze waarop de patiënt een voorgeschreven behandeling volgt. De perfecte terapietrouw is een adequate kwalitatieve en kwantitatieve uitvoering van een medisch voorschrift en vooral met betrekking tot de inname van medicatie. In bredere zin wordt terapietrouw een gedrag dat gecentreerd is op een individuele zorgdoelstelling, een verbetering van de gezondheid van de patiënt. Bij chronische behandelingen met een preventief effect wordt terapietrouw een doelstelling van de volksgezondheid (20). De problematiek van terapietrouw reikt dus verder dan het individuele kader van de patiënt: het impliceert tevens de zorgverstreker met zijn overtuiging het juiste geneesmiddel in de juiste dosering te hebben gekozen, maar ook rekening te hebben gehouden met niet-specifieke factoren (21), het placebo-effect (22) en de relationele dimensie (23).

Er bestaan meerdere definities van terapietrouw (18), maar doorgaans wordt terapietrouw gede-



finieerd als de verhouding, de mate van concordantie of overeenstemming tussen het gedrag van de patiënt en de adviezen of aanbevelingen van zijn arts (b.v. 11, 12, 18, 24-26). Deze definitie van terapietrouw kan worden toegespitst op een van de aspecten van de behandeling (b.v. de medicamenteuze behandeling, het naleven van niet-farmacologische maatregelen, de aanwezigheid op raadplegingen (12) enz.) of kan slaan op de volledige behandeling (11), bijvoorbeeld het vermogen van een patiënt om een therapeutisch programma te volgen. Volgens Chen (27) kan een slechte terapietrouw meerdere aspecten omvatten:

- niet-naleven van het stilzwijgende therapeutisch contract tussen de patiënt en de zorgverstreker;

- herhaaldelijk niet komen opdagen op de afgesproken raadplegingen;
- negeren of slechte interpretatie van de informatie die de arts heeft gegeven;
- onregelmatige inname van de voorgeschreven behandeling;
- voortijdig stopzetten van de voorgeschreven behandeling.

De terapietrouw kan onbestaand, partieel of totaal zijn (11). Op deze wijze kunnen patiënten worden gesitueerd op een continuüm gaande van patiënten die helemaal geen medicatie innemen, tot patiënten die alle voorgeschreven geneesmiddelen innemen (18). Corruble & Hardy (12) onderscheiden meerdere niveaus van terapietrouw aan geneesmiddelen:

- **Geen therapietrouw:** er worden helemaal geen geneesmiddelen ingenomen
- **Verminderde therapietrouw:** geneesmiddelen worden af en toe niet ingenomen of de behandeling wordt voortijdig afgebroken. Dat is de frequentste vorm.
- **Variabele therapietrouw:** patiënten die dagelijks de dosering van hun behandeling aanpassen naargelang hun toestand.
- **Overdreven therapietrouw:** uiterst stipt naleven van de medische voorschriften en/of vervroeging van de innames en/of verhoging van de dosis (zonder verslavingsgedrag).

Kane et al (28) hebben in de Verenigde Staten een enquête uitgevoerd bij 50 experts op het gebied van farmacologische behandeling van psychotische stoornissen. Ze hebben hun de volgende definities van therapietrouw gegeven die ze dienden te gebruiken als referentiepunt bij het beantwoorden van een reeks vragen omtrent de evaluatie en aanpak van problemen m.b.t. therapietrouw:

- therapietrouw: < 20% van de geneesmiddelen overslaan,
- partiële therapietrouw: overslaan van 20%-80% van de geneesmiddelen,
- geen therapietrouw: overslaan van > 80% van de geneesmiddelen.

Het panel van experts zou zelf andere drempels hebben voorgesteld:

- therapietrouw: < 25% van de geneesmiddelen overslaan,
- partiële therapietrouw: overslaan van 25%-65% van de geneesmiddelen,
- geen therapietrouw: overslaan van > 65% van de geneesmiddelen.

De meeste auteurs spreken van een perfecte therapietrouw als patiënten meer dan 80% van hun medicatie innemen.

De therapietrouw met nieuwe antipsychotica is gewoonlijk beter dan met klassieke neuroleptica doordat ze minder bijwerkingen veroorzaken. Maar Valenstein et al (29) hebben discordante resultaten gevonden.

Hoewel het duidelijk is dat patiënten beneden een zekere graad van therapietrouw een risico lopen op

herval, werden er vooralsnog geen drempels bepaald. Dat komt gedeeltelijk doordat de impact van partiële therapietrouw moeilijk te onderzoeken is. Zo zal een herval van schizofrenie doorgaans niet meteen na stopzetting van de medicatie optreden, maar meestal pas na enkele weken tot maanden (of zelfs jaren) (30).

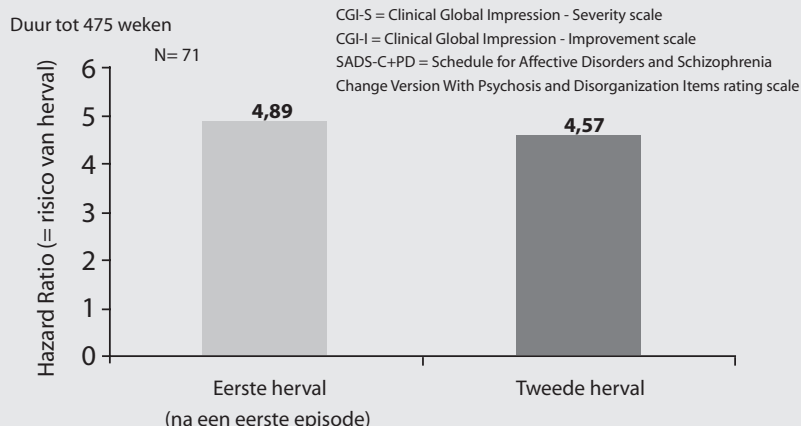
Gevolgen van slechte therapietrouw

Een gevolg van slechte therapietrouw betreft de morbiditeit. Een slechte therapietrouw correleert sterk met de incidentie van herval en recidief van de behandelde aandoening. Slechte therapietrouw is een van de bewezen oorzaken van herval van psychosen. 40% van de gevallen van herval die zich hebben voorgedaan 1 jaar na een eerste

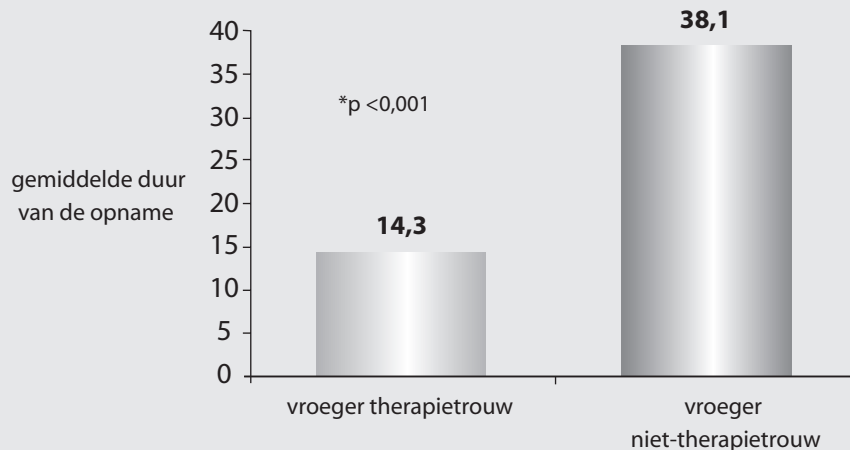
ziekenhuisopname, konden volgens Weiden & Olfson worden toegeschreven aan een slechte therapietrouw (31) (Figuur 4) (32). Een slechte therapietrouw leidt tot een toename van het aantal ziekenhuisopnames (Figuur 5) (9) en een exacerbatie van de symptomen (Figuur 6) (7). Eaddy et al (33) hebben vastgesteld dat het risico van ziekenhuisopname 49% hoger is bij patiënten die de behandeling maar gedeeltelijk naleven, dan bij patiënten die de behandeling goed naleven ($p < 0,001$). De auteurs hebben de volgende definities van therapietrouw gegeven als referentiepunt: de patiënten werden beschouwd als partieel adherent bij een therapietrouw < 80%, adherent bij een therapietrouw van 80% tot 125% en overadherent bij een therapietrouw > 125%. De sociale, professionele en familiale gevolgen van herhaalde ziekenhuisopnames en hervallen

Figuur 4: Slechte therapietrouw en psychotisch herval (32).

Overlevingsanalyse: het risico van een eerste of tweede herval* als de medicatie niet wordt ingenomen, is ongeveer 5-maal groter dan als de medicatie wel wordt ingenomen



Figuur 5: Slechte therapietrouw en gemiddelde duur van het ziekenhuisverblijf (9).

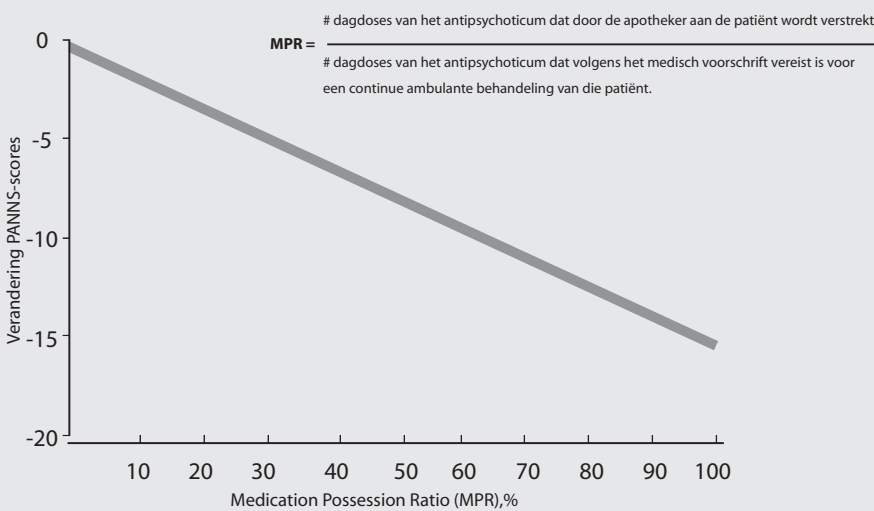


Tabel 1: Impact van de mate van therapietrouw op de totale kosten van de behandeling (volgens 36)

(studie uitgevoerd in de Verenigde Staten).

	% ziekenhuisopname	Individuele kosten per jaar		
		Ziekenhuis (\$)	Ambulant (\$)	totaal (\$)
Geen therapietrouw	34,9	3.413	3.464	6.877
Partiële therapietrouw	24,1	2.689	3.693	6.382
Therapietrouw	13,5	1.025	3.776	4.801

Figuur 6: Verbetering van de PANSS volgens de mate van therapietrouw gemeten door de MPR (7).



hebben een negatieve weerslag op de levenskwaliteit van de patiënt (**Figuur 7**) (15). Niet-adherente patiënten verhogen de kosten voor de gezondheidszorg doordat de exacerbaties langer duren en de remissies korter worden.

In het slechtste geval kan de levensverwachting in het gedrang komen door een risico van auto-agressief (zelfmoord) en/of hetero-agressief (moord) gedrag tijdens een hervalperiode (34). Een slechte therapietrouw heeft ook economische gevolgen: kosten van het herval en een nieuwe ziekenhuisopname, kosten die gepaard gaan met een verspilling van geneesmiddelen, met het chronisch worden van de ziekte en met de daling van de productiviteit door de herhaalde en langdurige perioden van arbeidsongeschiktheid (zie ook **tabel 1** die de daling van de ziekenhuiskosten illustreert volgens de therapietrouw van de patiënten). Therapietrouwe patiënten daarentegen verminderen de ziekenhuiskosten. Een betere kennis van de antipsychotische behandeling door de patiënt zou ook een positieve economische impact kunnen hebben door de duur van het ziekenhuisverblijf te verkorten (35).

Het niet-naleven van de behandeling is een bepalende factor voor het negatieve verloop en de economische impact van de ziekte.

Een ander gevolg van slechte therapietrouw betreft het opslaan van niet-gebruikte geneesmiddelen. Dergelijke voorraden werken automedicatie in de

hand en kunnen worden aangesproken bij zelfmoordpogingen.

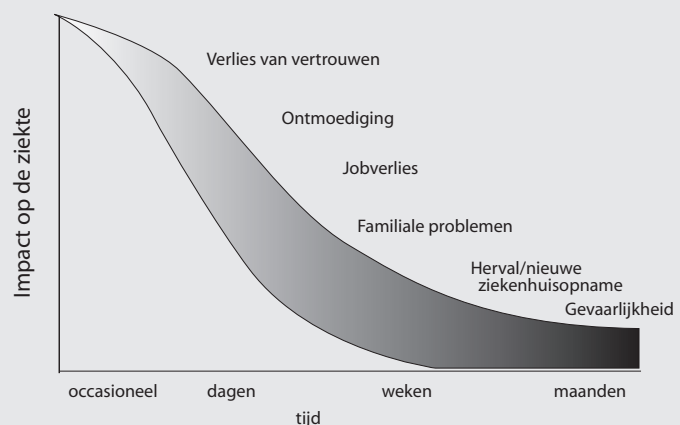
Incidentie-prevalentie

Het probleem van slechte therapietrouw doet zich voor in alle medische disciplines (24,37). Slechte therapietrouw blijkt echter frequenter voor te komen bij patiënten met psychiatrische stoornissen dan bij patiënten met een somatische aandoening. Dat verschil kan grotendeels worden toegeschreven aan het gebruik van verschillende methoden om therapietrouw te meten (37).

In de psychiatrie zouden 15 tot 25% van de opgenomen patiënten, en 50% van de patiënten die ambulant worden gevolgd, een slechte therapietrouw vertonen (38). 20% van de patiënten zou hun geneesmiddelen niet kopen binnen een maand nadat ze werden voorgeschreven, en 30 tot 50% van de gekochte geneesmiddelen zou worden weggegooid of niet worden gebruikt en opgeslagen (2). In totaal vertoont ongeveer 50% van de patiënten in de psychiatrie een probleem van therapietrouw (39).

Het is duidelijk dat het niet-naleven van de medicatievoorschriften bij schizofrene patiënten een groot probleem vormt (**Figuur 8**) (15). Corrigan et al (17) leveren de volgende cijfers voor schizofrenen die met neuroleptica worden behandeld: 11 tot 80% niet-adherente patiënten met een gemiddeld percentage van 48% het eerste jaar en 74% de eerste 2 jaar samen. De wijze waarop de inname van medicatie door de patiënt wordt beleefd, is een determinerende factor wat de therapietrouw betreft.

Figuur 7: Spiraal die de negatieve impact van een partiële therapietrouw illustreert op de patiënt en het verloop van zijn ziekte (volgens 15).



Als patiënten door een ziekenhuiseenheid worden verwezen naar een ambulante eenheid, komt 25 tot 94% van hen niet opdagen. Volgens Marder (18) leren verschillende studies dat 50% of meer van de schizofrene patiënten blijk geeft van een slechte therapietrouw. Het is echter zo dat de meeste schizofrene patiënten maar gedeeltelijk niet-adherent zijn (18, 29, 40).

De incidentie en de prevalentie van slechte therapietrouw zijn moeilijk te meten in de psychiatrie, maar lijken alleszins zeer hoog.

Omwille van methodologische redenen (verschillende, min of meer betrouwbare methoden) (24) en de moeilijkheid een duidelijke definitie te geven van partiële therapietrouw, is het dan ook zo goed als onmogelijk coherente cijfers te verkrijgen. Cramer & Rosenheck (37) hebben een analyse gemaakt van 24 studies die werden uitgevoerd tussen 1958 en 1994 en waarin werd getracht de therapietrouw te meten bij patiënten die met antipsychotica werden behandeld. De afwezigheid van therapietrouw bedroeg 24 tot 90% (gemiddeld percentage 58%). Hoewel de meeste patiënten in de studies die door Cramer & Rosenheck onder de loep werden genomen, de diagnose van schizofrenie kregen, dient men op te merken dat de evaluatiemethoden die in die studies werden toegepast, weinig betrouwbaar waren (18). Misdrahi et al (11) vermelden dat 16% tot 80% van de schizofrenen niet-adherent is. Palazzolo (5) heeft alle studies doorgenomen die tussen 1985 en 2000 werden gepubliceerd (34 studies). Hij vond dat het gemiddelde percentage van partiële therapietrouw 46% bedroeg wat de dagelijkse inname van een orale medicatie betreft (de resultaten schommelden tussen 5 en 85%) en 17% wat de depotneuroleptica betreft (met een spreiding van 0 tot 54%). Valenstein et al (29) hebben vastgesteld dat de therapietrouw ten aanzien van nieuwe antipsychotica niet beter is dan met klassieke neuroleptica (41,5% versus 37,8%). Onder supervisie van Peuskens en Linkowski (2004), voorzitters van de Belgische Schizofrenie

Liga, werd een naturalistische studie uitgevoerd: de ADHES-studie (ADHerencia ESquizofrenia). Deze studie onderzocht naast de patiënt- en omgevingsgebonden factoren die een invloed hebben op de therapietrouw, eveneens de perceptie van artsen wat therapietrouw betreft. De studie werd uitgevoerd bij 610 patiënten. De gemiddelde therapietrouw van patiënten met schizofrenie werd door de Belgische artsen geraamd op 66,8% (95% BI: 27-92). De Belgische artsen vermoeden dat 52% van de patiënten op eigen houtje beslissen hun dosering te veranderen.

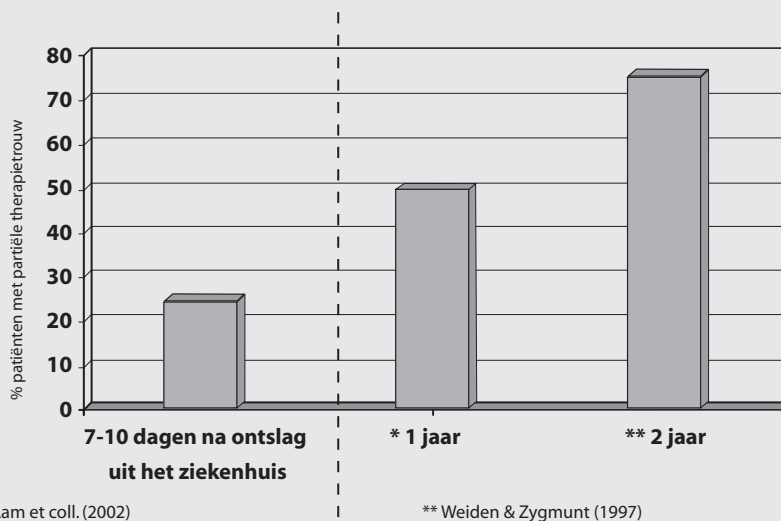
De cijfers liggen minder gunstig bij ambulante patiënten. Volgens Weiden & Olfson (31) is 50% van de schizofrene patiënten die met klassieke neuroleptica worden behandeld, niet-adherent een jaar na ontslag uit het ziekenhuis, en 75% na 2 jaar. Volgens een review van Lindström & Bingefors (24) tonen studies aan dat 24 tot 63%

therapietrouw (Figuur 8). Verschillende studies hebben ook aangetoond dat de therapietrouw hoger is 5 dagen voor en na de raadpleging (het fenomeen van de "witteschorttherapietrouw") (19). Onze discussiegroep is van mening dat het niet gemakkelijk is een richtlijn op te stellen gezien de complexiteit van het probleem.

Methoden om de therapietrouw te evalueren

Niet alleen hangt er een zekere was rond de definitie, tevens is het moeilijk om therapietrouw te meten (40,42,43). Het is moeilijk de verschillende publicaties met elkaar te vergelijken, aangezien er nog geen internationale consensus omtrent de objectieve criteria van slechte therapietrouw bestaat (b.v. hoeveel maal per dag of per week moet de patiënt een medicatieinname overslaan vooraleer men

Figuur 8: Illustratie van het verloop in de tijd van een partiële therapietrouw aan antipsychotica (15).



van de ambulante patiënten die met klassieke neuroleptica worden behandeld, minder inneemt dan de voorgeschreven dosering. In twee derde van de gevallen zijn nieuwe ziekenhuisopnames direct toe te schrijven aan een gedeeltelijk of helemaal niet-naleven van de medicamenteuze behandeling (41). In de studie van Lam et al (14), waarin de toediening zeer strikt werd gemeten, was 25% van de patiënten al 7 tot 10 dagen na ontslag uit het ziekenhuis maar gedeeltelijk

mag spreken van slechte therapietrouw? Welke bloedspiegel moet in beschouwing worden genomen?) (5).

Er werden meerdere methoden uitgewerkt om de impact en de invloed aan te tonen die de factoren op de kwaliteit van de therapietrouw hebben, methoden die variëren van de meest eenvoudige tot de meest gesofisticeerde. Elke methode heeft tevens haar voor- en nadelen (Tabel 2).

Tabel 2: Voor- en nadelen van de verschillende methoden om de therapietrouw te meten.

Evaluatiemethode	Voordelen	Nadelen
Observatie en klinisch gesprek	De eenvoudigste methode	Niet-gestandaardiseerd, weinig betrouwbaar en minder gevalideerd Schadelijk voor de therapeutische alliantie (pillendoos)
Meting van de serumspiegels	Objectiever	Hoge kosten en geeft enkel informatie over de meest recente innames van de medicatie Is niet met alle geneesmiddelen mogelijk
Elektronische meting (MEMS)	Interessante methode voor klinisch onderzoek	Vrij weinig betrouwbaar (openen van het pillendoosje betekent nog niet dat het geneesmiddel effectief wordt ingenomen) Dure methode
Vragenlijsten	De meest operationele techniek Gestandaardiseerde instrumenten Lage kosten	Residuele onzekerheid, dienen herhaaldelijk te worden uitgevoerd

Klinische evaluatie: observatie en klinisch gesprek

Evaluatie door de arts is de eenvoudigste methode. Dat kan op verschillende manieren gebeuren. Niet of te laat komen opdagen op de afgesproken raadpleging is een eenvoudige parameter om elementen te evalueren die een invloed hebben op de therapietrouw. Met een klinisch gesprek kan de arts zich een concreter beeld vormen van de therapietrouw, hetzij rechtstreeks (door bij de patiënt d.m.v. een open vraag te informeren of hij zijn behandeling correct inneemt), hetzij onrechtstreeks (b.v. via klachten die het gevolg zijn van bijwerkingen) (12). Maar met behulp van deze methode wordt therapietrouw vaak overschat (19).

Het systeem van telling van het aantal pillen dat werd ingenomen (pillendoosje) riskeert een ongunstige weerslag te hebben op de arts-patiëntrelatie doordat die methode nogal intrusief is. Bovendien is ze weinig betrouwbaar (ze overschat de therapietrouw) (19,44) en wordt ze in de dagelijkse klinische praktijk maar zelden toegepast (45).

Biologische metingen

Preskom et al (46) benadrukken het nut van een meting van de bloedspiegels van antipsychotica.

Zo kan men nagaan of de medicatie effectief wordt ingenomen en kan men toxiciteit en bijwerkingen door een eventueel te hoge dosering voorkomen. Deze methode is in de klinische praktijk echter moeilijk haalbaar (47). Er werden alternatieven voor dosering van de bloedspiegels van het geneesmiddel en/of zijn werkzame stoffen beschreven (b.v. herhaalde meting van de prolactineplasma-spiegel na inname van antipsychotica, bepaling van doseringen in andere lichaamsvochten zoals speeksel en urine). Een andere mogelijkheid is merkers te meten die geassocieerd zijn met het geneesmiddel (5).

Door interindividuele verschillen in het metabolisme van geneesmiddelen en door de duur tussen de inname van de medicatie en de afname van het monster zijn de doseringbepalingen onnauwkeurig. Het bepalen van doseringen op basis van plasma en urine zijn nuttig, maar levert enkel informatie omtrent de therapietrouw de dagen voor de afname, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product (11). Om al die redenen, en gezien de hoge kosten, wordt maar zelden overgegaan tot biologische metingen.

Elektronische meting

Het MEMS (*Medication Event Monitoring System*) verbetert de betrouwbaarheid en vooral de precisie van de meting. Het MEMS maakt

gebruik van een elektronisch pillendoosje dat registreert op welke dagen en uren het pillendoosje wordt geopend en gesloten. In het deksel van het doosje zit een microprocessor die het uur en de datum van elke opening registreert. De gegevens worden dan met een computer verwerkt. Meer dan zomaar een techniek om de therapietrouw te meten, biedt het artsen en onderzoekers de mogelijkheid een beter inzicht te krijgen in het gedrag van de patiënt ten aanzien van het geneesmiddel (44). Er kunnen verschillende parameters worden gemeten, zoals het percentage van de voorgeschreven doses dat effectief werd ingenomen, de gemiddelde tijd tussen de opeenvolgende openingen, het gemiddelde aantal keren dat de medicatie wordt overgeslagen, te laat of te vroeg wordt ingenomen. Maar het is niet omdat de patiënt het pillendoosje opent dat hij de medicatie ook effectief inneemt (19,48).

De MPR

De MPR (*Medication Possession Ratio*), die in verschillende studies wordt gebruikt (7,8) (zie ook **Figuur 6**), is een systeem om de inname van de medicatie te berekenen. De MPR is de verhouding (in %) tussen:

$$= \frac{\text{\# dagdoses van het antipsychoticum dat door de apotheker aan de patiënt wordt verstrekt}}{\text{\# dagdoses van het antipsychoticum dat volgens het medisch voorschrift vereist is voor een continue ambulante behandeling van die patiënt}}$$

Er bestaan tal van methoden om de therapietrouw te meten, maar geen enkele is perfect. De beste zijn misschien nog de vragenlijsten voor zelfevaluatie.

Vragenlijsten

Het gebruik van vragenlijsten is de meest operationele techniek. Met behulp van gestandaard-

iseerde vragenlijsten kan men op reproduceerbare wijze het percentage slechte therapietrouw in een populatie van geselecteerde patiënten meten en predictoren van dat fenomeen opsporen. Deze zelfevaluatievragenlijsten zijn doeltreffend en kosten weinig. Ze vergen geen speciale opleiding en het invullen ervan duurt niet lang (11).

De Drug Attitude Inventory (DAI-30)

De bekendste vragenlijst voor het evalueren van therapietrouw is de *Drug Attitude Inventory* (DAI-30). Hogan et al (49) hebben de betrouwbaarheid ervan onderzocht bij 150 schizofrenen. De interne consistentie was goed voor de 30 items (ongeveer 0,93) en de test-hertestbetrouwbaarheid bedroeg ongeveer 0,80. Resultaten wezen op een goede predictieve waarde van de vragenlijst wat therapietrouw betreft (89% van de patiënten werden correct geclassificeerd). De vragenlijst werd in het Frans vertaald. Volgens de studie van Bonsack et al (50) heeft de Franstalige versie van de DAI-30 dezelfde structuur en psychometrische eigenschappen als de oorspronkelijke versie. Er werden tien items (DAI-10) geselecteerd naargelang hun vermogen om therapietrouwe patiënten te onderscheiden van de niet-therapietrouwe (51). De kwaliteit van de DAI werd op verschillende vlakken bekritiseerd. De arbitraire dichotome classificatie “adherent versus niet-adherent” uitgaande van de DAI-score houdt geen rekening met de complexe natuur van de therapietrouw: deze is immers geen alles-of-nietsverschijnsel (zie punt 2). Tot slot evalueert de DAI de houding van de patiënten ten aanzien van het geneesmiddel, maar wordt voorbijgegaan aan de gedragscomponent van de therapietrouw.

De MAQ (Medication Adherence Questionnaire)

De MAQ (*Medication Adherence Questionnaire*) is een vragenlijst van 4 items waarop met “ja” of “neen” wordt geantwoord.

1. Bent u ooit vergeten uw medicatie in te nemen?
2. Bent u soms wat onachtzaam wat de inname van uw medicatie betreft?

3. Zet u soms uw medicatie stop als u zich beter voelt?
4. Hebt u ooit de medicatie stopgezet als uw toestand slechter werd tijdens inname van de medicatie?

De MAQ werd onderzocht bij 400 patiënten met hypertensie en de voorspellende waarde van de MAQ m.b.t. de therapietrouw werd vergeleken met een objectieve meting van de bloeddruk.

Medication Adherence Rating Scale (MARS)

Medication Adherence Rating Scale (MARS): deze vragenlijst die door de patiënt zelf wordt ingevuld, werd onderzocht bij 66 schizofrene patiënten en is opgesteld uitgaande van items van de DAI en de MAQ (*Medication Adherence Questionnaire*). Voordelen van de MARS zijn: het invullen gaat snel, de vragenlijst kan gemakkelijk in de kliniek en in de research worden gebruikt (vragenlijst met 10 items waarop de patiënt antwoordt met “juist” of “fout”) en het kost weinig.

1. Bent u ooit vergeten uw medicatie in te nemen?
2. Bent u soms onachtzaam wat de inname van uw medicatie betreft?
3. Zet u soms uw medicatie stop als u zich beter voelt?
4. Hebt u ooit de medicatie stopgezet als uw toestand slechter werd tijdens inname van de medicatie?
5. Ik neem medicatie alleen wanneer ik me ziek voel.
6. Het is onnatuurlijk voor mijn lichaam en geest om onder controle te staan van medicatie.
7. Mijn gedachten zijn helderder met mijn huidige medicatie.
8. Door op deze medicatie te blijven, kan ik voorkomen dat ik ziek wordt.
9. Ik voel mij raar, als een “zombie”, met mijn huidige medicatie.
10. Met mijn huidige medicatie voel ik mij moe en loom.

Het semikwantitatieve resultaat van de MARS levert een graad van therapietrouw die meer rekening

houdt met de complexe klinische realiteit van dit fenomeen dan de DAI-30.

De Rating of Medication Influences (ROMI)

De *Rating of Medication Influences* (ROMI) (20 items) werd onderzocht bij 150 schizofrene patiënten (52). Een semigestructureerd gesprek wordt gevolgd door een gestructureerd gesprek dat de factoren evalueert die de therapietrouw kunnen beïnvloeden. Volgens de auteurs is die methode beter omdat ze rekening houdt met factoren die niet door de DAI-30 worden geëvalueerd: de houding van de familie ten aanzien van de behandeling, de effecten van de arts-patiëntrelatie, financiële obstakels en misbruik van substanties. De methode is wel complex: ze neemt veel tijd in beslag en moet worden uitgevoerd door een ervaren arts. Volgens de ROMI hebben therapietrouwe patiënten een significant hogere score op het item “angst voor nieuwe ziekenhuisopname”.

De Tablets Routine Questionnaire (TRQ)

De *Tablets Routine Questionnaire* (TRQ) is een zelfvragenlijst die het aantal keren raamt dat de patiënt zijn medicatie de laatste week en de laatste maand heeft overgeslagen (11).

Factoren die een invloed hebben op de therapietrouw

Partiële therapietrouw bij schizofrenie is een multifactorieel fenomeen (18, 53, 54). Doorgaans worden vier groepen factoren onderscheiden die de therapietrouw beïnvloeden: medicatiegebonden factoren, factoren die te maken hebben met de patiënt en de ziekte, factoren die te maken hebben met de arts en het verzorgend personeel (therapeutische alliantie), en tot slot omgevingsfactoren (**Tabel 3, Figuur 9**) (11, 26, 53, 55). Een studie die het concept van therapietrouw ziet als een multifactorieel fenomeen, is die van Donohoe et al (56) (**Figuur 10**).

Medicatiegebonden factoren

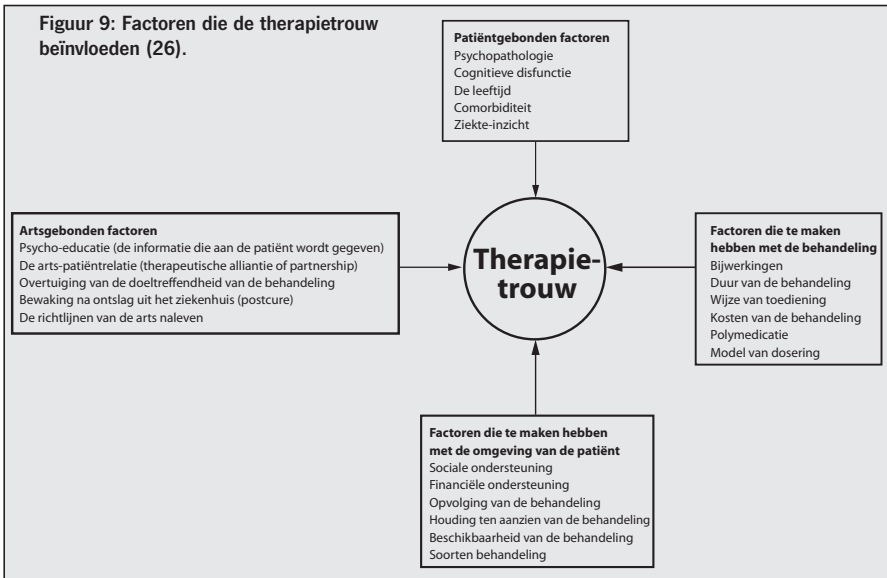
Doeltreffendheid en bijwerkingen

Therapietrouw hangt gedeeltelijk af van de veiligheid en de doeltreffendheid van de medicatie (11).

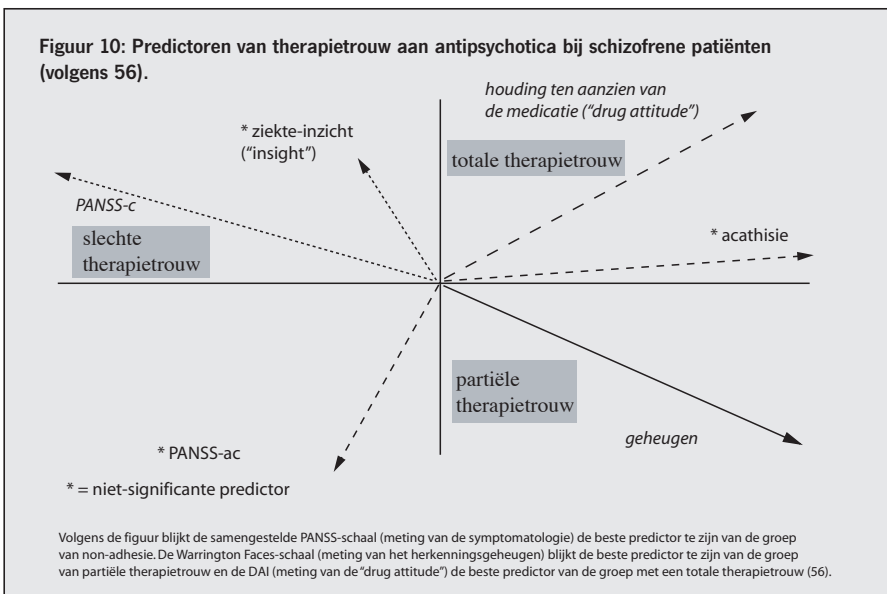
Als de patiënt denkt dat het geneesmiddel dat hij inneemt, niet werkt, zal de terapietrouw slecht zijn (57). In de studie van Adams & Scott (58) had de perceptie van de gunstige effecten van de behandeling een sterkere invloed op de terapietrouw dan de bijwerkingen. Perioden van klinische remissie houden ook een risico van slechte terapietrouw in. Bij een asymptomatische patiënt die zich niet bewust is van de preventieve doeltreffendheid van de behandeling, bestaat het risico dat hij zijn behandeling voortijdig onderbreekt (26).

Bijwerkingen worden nochtans vaak beschouwd als de belangrijkste verklaring voor een slechte terapietrouw. De nieuwe antipsychotica vormen in dat opzicht een belangrijke aanwinst. Ze werken zeer goed, minstens even goed als klassieke neuroleptica zoals haloperidol, verlagen de incidentie van bepaalde bijwerkingen en verhogen de levenskwaliteit. Die bijwerkingen zijn enorm hinderlijk voor patiënten, waardoor velen de behandeling staken. Een vermindering van die bijwerkingen zou de terapietrouw duidelijk moeten verbeteren (24), maar Valenstein et al (29) bijvoorbeeld hebben vastgesteld dat de terapietrouw met de nieuwe antipsychotica niet beter is dan met de klassieke neuroleptica. Het is een feit dat de nieuwe antipsychotica bijwerkingen hebben waar voordien weinig rekening mee werd gehouden. Seksuele disfuncties bijvoorbeeld, een bijwerking waar de artsen vaak geen weet van hebben, moeten worden beschouwd als een mogelijke oorzaak van slechte terapietrouw, zeker bij jonge patiënten (59). Fleischhacker et al (26) stellen dat het verband tussen slechte terapietrouw en bijwerkingen niet gesimplificeerd mag worden. Er zijn patiënten die veel bijwerkingen vertonen en de behandeling toch niet onderbreken. Anderzijds zijn er patiënten die de antipsychotica perfect verdragen en ze toch niet goed innemen. De bijwerkingen zijn maar een van de verschillende factoren die een weerslag

Figuur 9: Factoren die de terapietrouw beïnvloeden (26).



Figuur 10: Predictoren van terapietrouw aan antipsychotica bij schizofrene patiënten (volgens 56).



Tabel 3: Factoren die de terapietrouw beïnvloeden.

Medicatiegebonden factoren	Factoren die te maken hebben met de patiënt en de ziekte	Omgevingsfactoren	Factoren die te maken hebben met de arts en het verzorgend personeel
Doeltreffendheid	Sociale en demografische factoren	Familiale	Arts-patiëntrelatie
Bijwerkingen			
Snelheid van werking	Ziekte-inzicht en anosognosie	Culturele	Psycho-educatie
Complexiteit van de behandeling	Overtuigingen en negatieve houdingen van de patiënt	Sociaal-economische	Verzorgend personeel
Wijze van toediening	Cognitieve disfunctie	Religieuze	Overtuigingen en negatieve houdingen van de arts
Kosten van de behandeling	Slaapstoornissen en circadiaanse ritmes Delirante symptomatologie Comorbiditeit: alcohol of misbruik van substanties	Institutionele	

kunnen hebben op de therapietrouw. Dat kan verklaren waarom in sommige studies geen correlatie wordt gevonden tussen slechte therapietrouw en bijwerkingen (25,60). De arts moet de bijwerkingen alleszins regelmatig opvolgen en moet de patiënt op zijn minst informatie geven over de frequentste of meest verwachte bijwerkingen. Men kan hieruit besluiten dat de inname van een geneesmiddel door de patiënt moet worden beschouwd als een zeer nuttige, noodzakelijke en vitale behandeling; de gunstige effecten moeten ruim opwegen tegen de nadelen (volgens 26).

Snelheid van werking

Bij sommige patiënten duurt het even voordat de antipsychotica beginnen te werken (26). Dat kan een reden van slechte therapietrouw zijn als de patiënt niet goed werd ingelicht (11,26). Bovendien kunnen er al bijwerkingen optreden voordat de behandeling aanslaat (61). Als een eerste geneesmiddel niet werkt, en er moet overgeschakeld worden op een ander, kan de patiënt ontmoedigd geraken en de behandeling voortijdig stopzetten (11). Gestabiliseerde patiënten met schizofrenie vormen ook een risicogroep: een herval treedt doorgaans niet meteen na stopzetting van het geneesmiddel op, maar pas na meerdere weken tot maanden (26). Volgens de ADHES-studie vindt 49% van de Belgische artsen dat de patiënt geen verslechtering van zijn gezondheidstoestand kon vaststellen de eerste dagen na stopzetting van de medicatie.

Antipsychotica van de nieuwe generatie zijn doeltreffender, veroorzaken minder bijwerkingen en genieten dan ook de voorkeur. Maar ook de snelheid van werking, de kosten, de complexiteit en de wijze van toediening hebben een invloed.

Complexiteit van de behandeling

De duur van de behandeling en de frequentie van inname hebben ook een invloed op de therapietrouw (11, 26).

De factoren die het schadelijkst zijn voor de therapietrouw, zijn het aantal innames per dag (26, 62) en de complexiteit van het voorschrift (26, 40). Andere factoren die kunnen meespelen bij de subjectieve perceptie van de doeltreffendheid en dus de therapietrouw, zijn de kleur, de grootte, de smaak en de naam van de geneesmiddelen (11). Misdrahi wijst er ook op dat de duur van het voorschrift een rol speelt: we kunnen ons afvragen of het hier gaat om het interval tussen twee voorschriften van de medicatie, het overhandigen van een ontoereikend voorschrift, of de totale duur van behandeling van de ziekte.

Wijze van toediening

Verschillende studies hebben aangetoond dat het gebruik van depotneuroleptica de therapietrouw van patiënten verbetert en vaak ook de frequentie van bepaalde bijwerkingen verlaagt. Dat draagt bij tot een betere therapeutische doeltreffendheid op lange termijn (5, 26, 63). Het zou echter fout zijn te denken dat het gebruik van een depot-antipsychoticum volstaat voor een goede therapietrouw (5, 26). Een goede therapeutische relatie en regelmatige klinische evaluaties zijn zeer belangrijk als we het risico van een nieuwe psychotische decompensatie willen verkleinen (64).

Kosten van de behandeling

Bij patiënten uit een laag sociaal-economisch milieu kunnen de kosten van de medicatie meespelen na ontslag uit het ziekenhuis als de

medicatie onvoldoende of niet wordt terugbetaald (11).

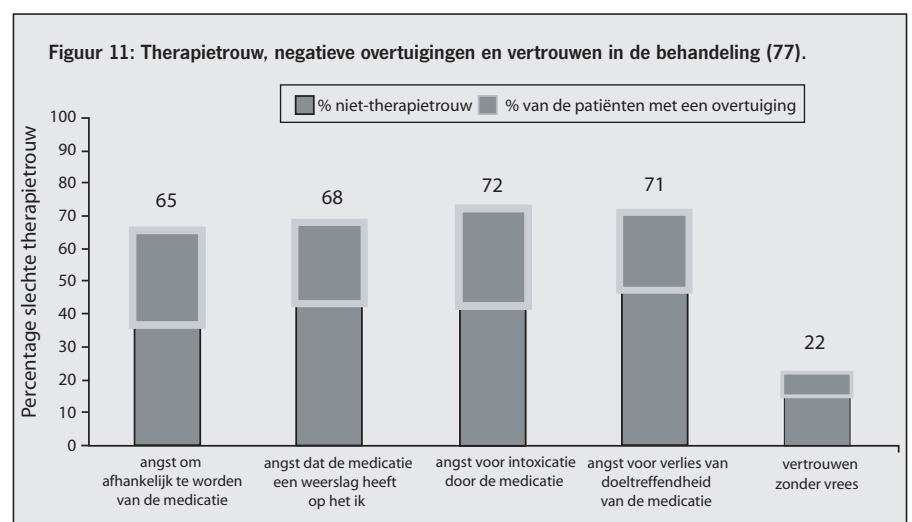
Factoren die te maken hebben met de patiënt en de ziekte

Volgens Lindstrom & Binefors (24) werken de volgende klinische elementen een slechte therapietrouw bij schizofrene patiënten in de hand: conceptuele desorganisatie, vijandigheid, grootheidswanen, anosognosie, een deficitair syndroom (cognitieve stoornissen en een gebrekkige motivatie omvattend), een verslavingsgedrag en onrealistische verwachtingen. Klinische elementen die bevorderlijk zijn voor een goede therapietrouw, zijn symptomen van angst en depressie en een goed ziekte-inzicht.

Sociale en demografische factoren

Wat de sociale en demografische factoren betreft, zijn de literatuurgegevens over de eventuele invloed van de leeftijd, het geslacht, het studieniveau, het inkomen enz. tegenstrijdig (19, 26, 65-67).

Volgens sommige studies is therapietrouw beter bij bejaarden dan bij jongere patiënten en bij patiënten met een eerste episode (68), waarbij de druk vanwege leeftijdsgenoten een belangrijke risicofactor vormt (60). Bij bejaarden kunnen een afname van de cognitieve functies of geheugenstoornissen problemen veroorzaken bij de inname van de medicatie (b.v. onthouden van de voorschriften en van de tijdstippen waarop de geneesmiddelen moeten worden ingenomen). Een van de determinanten van een slechte therapietrouw bij bejaarden is boven-



Anosognosie, maar eveneens ideeën over de behandeling, stoornissen van de cognitieve functies en misbruik van substanties (factoren die te maken hebben met de patiënt en de ziekte) zijn oorzaken van een slechte therapietrouw.

dien het grote aantal geneesmiddelen dat ze moeten innemen wegens de vele gezondheidsproblemen (26,29). Indien leeftijd een rol speelt, is die waarschijnlijk niet zo belangrijk (26).

Therapietrouw zou beter zijn bij vrouwen dan bij mannen, maar zou minder goed zijn bij jonge vrouwen dan bij bejaarde vrouwen (26).

Ziekte-inzicht en anosognosie

Miskenning van de ziekte leidt vaak tot een actieve weigering van de behandeling. Als de patiënt zich niet bewust is van zijn ziekte, zal dat interfereren met de perceptie van de gunstige effecten van de behandeling. Een slecht ziekte-inzicht is een factor die regelmatig aangehaald wordt als oorzaak van slechte therapietrouw (26,34,70). Volgens de ADHES-studie denkt 71% van de Belgische artsen dat hun patiënten blijf geven of ooit blijf hebben gegeven van een gebrek aan ziekte-inzicht.

In een populatie van 60 schizofrene patiënten correleerde de score die werd behaald op een schaal die het ziekte-inzicht meet, significant met de score van slechte therapietrouw gemeten met de DAI-30 (71). De belangrijkste items van de schalen die worden gebruikt om het ziekte-inzicht te evalueren, hebben betrekking op het feit dat men er zich van bewust is dat men aan een geestesziekte lijdt, op het vermogen om bepaalde fenomenen (delirium, hallucinatie) als pathologisch te herkennen, en op de aanvaarding of weigering van de noodzaak van behandeling (72).

Overtuigingen en negatieve houdingen van de patiënt

Wat patiënten denken over de oorzaken en de ernst van de ziekte, speelt ook een belangrijke rol. Als de patiënt zijn ziekte ernstig vindt, zal hij de behandeling beter naleven. Maar als de ziekte sluipend verloopt, zal de therapietrouw slecht zijn. In een recente studie van Oehl et al (73) werd de patiënten gevraagd hun schizofrenie te vergelijken met andere ziekten. De meesten vonden dat schizofrenie minder ernstig is dan andere somatische ziekten zoals diabetes, epilepsie en kanker.

Het health belief model dat door Becker in 1974 werd beschreven, betoogt dat er een lineair verband bestaat tussen de overtuigingen, de houding van de

patiënt, en diens gedrag. In die optiek zou het kunnen dat het antipsychoticum een positief effect heeft op de therapietrouw zodra de patiënt denkt dat de medicatie echt uitzicht biedt op verbetering met een gering risico op bijwerkingen. Dergelijke opvatting kan geoptimaliseerd worden door educatieve maatregelen (5). Toch blijven geneesmiddelen omgeven door een negatieve waas. Volgens de ADHES-studie denkt 52% van de Belgische artsen dat hun patiënten beschaamd zijn of zich ergeren aan het idee dat ze dagelijks geneesmiddelen moeten innemen. Overtuigingen die de therapietrouw verzwakken, zijn bijvoorbeeld (74-76):

- geneesmiddelen zijn enkel noodzakelijk als men ziek is. Zodra men zich beter voelt, mag men de behandeling stopzetten. Volgens de ADHES-studie denken de Belgische artsen dat 57% van de patiënten de medicatie stopzet als ze zich beter voelen;
- geneesmiddelen zijn schadelijk en vergiftigen het lichaam;
- geneesmiddelen zijn geen natuurlijke producten, maar scheikundige stoffen.

In een studie van Bordenave et al (77) werd vastgesteld dat een demystificatie van de negatieve ideeën van schizofrene patiënten over hun behandeling van essentieel belang is om de therapietrouw te verbeteren. Om het gewicht van die negatieve ideeën te evalueren, heeft men een meerkeuzevraag gesteld waarbij de patiënt al dan niet zijn instemming kon betuigen met de meest verspreide ideeën. Zo kon worden aangetoond dat het overnemen van een van die negatieve ideeën een negatief effect had op de therapietrouw, maar zonder significant verschil tussen de verschillende ideeën. Zo ging het item dat de angst uitdrukte om afhankelijk te worden van psychotrope farmaca (item die door 41% van de onderzochte patiënten werd gekozen) gepaard met een slechte therapietrouw die 65% bedroeg. Het niet overnemen van een van die ideeën daarentegen ging zeer significant gepaard met een betere therapietrouw (**Figuur 11**). De chi-kwadraattest wees op een statistisch significante correlatie tussen de uitdrukking van een volledig vertrouwen in de geneesmiddelen en een goede therapietrouw ($p = 0,0014$).

Cognitieve disfunctie

Een verzwakking van de cognitieve functies, met name stoornissen van het korte- en het langetermijngeheugen (56), leidt vaak tot een slechte therapietrouw. De cognitieve disfunctie leidt bovendien tot praktische problemen zoals het beheren van het gezinsbudget (78). Donohoe et al (56) hebben vastgesteld dat het geheugen de beste predictor van een partiële therapietrouw is. Volgens de ADHES-studie denken de Belgische artsen dat een daling van de cognitieve functies of geheugenstoornissen in 54% van de gevallen kunnen bijdragen tot een slechte therapietrouw. Studies wijzen erop dat de nieuwe antipsychotica bepaalde cognitieve beperkingen bij schizofrene patiënten zouden kunnen verbeteren (79) en zodoende de therapietrouw zouden kunnen verbeteren. De cognitieve disfunctie kan ook verklaren waarom patiënten de soms complexe behandeling met antipsychotica niet goed begrijpen (80). Grossmann & Schummer (81) hebben vastgesteld dat slechts 15% van de schizofrene patiënten, een week nadat ze uitleg hadden gekregen over een fictieve behandeling, de informatie goed onthouden had; 45% had de informatie maar gedeeltelijk onthouden en 40% had er zeer weinig of zelfs niets van onthouden.

Ook de executieve processen (een van de aspecten van het cognitief functioneren) blijken verstoord te zijn bij veel schizofrene patiënten. Die disfunctie kan ook een belangrijke rol spelen bij de therapietrouw. De studie van Robinson et al (82) bijvoorbeeld heeft aangetoond dat de therapietrouw na een eerste hervat beter zal zijn bij schizofrene patiënten met de beste executieve processen ($p = 0,01$) (er bestaat maar weinig literatuur daaromtrent).

Meer dan de helft van de patiënten vertoont min of meer ernstige geheugenstoornissen,

aandachtsstoornissen en stoornissen van de executieve functies die soms fluctuerend zijn met een wisselende mate van intensiteit. Slechts bij een minderheid van de patiënten (minder dan 10%) is het bevattings- en restitutievermogen verstoord door ernstige stoornissen van de cognitieve functies.

Stoornissen van de slaap en de circadiaanse ritmes

Veel schizofrenen vertonen slaapstoornissen en stoornissen van de circadiaanse ritmes en worden vaak pas 's middags wakker. Men moet daarmee rekening houden en de dosering aanpassen.

Waansymptomen

Patiënten met achtervolgingswanen beleven de behandeling in een vijandige omgeving als een beangstigende bedreiging van vergiftiging, beïnvloeding, controle, of als een moordaanslag. De bijwerkingen worden dan geïnterpreteerd in het waanregister van achtervolging, intoxicatie of transformatie van het lichaam. Zo kan een patiënt antipsychotica weigeren omdat ze zijn verdediging tegen zijn vijanden zouden verzwakken (11, 26). Ook groothedswaan interfereert met therapietrouw (78).

Gezien de aard zelf van de schizofrenie, die zich kan uiten in stoornissen van het denken, het spreken, het beoordelingsvermogen, de perceptie en het vatten van de werkelijkheid, wanen of hallucinaties, hebben Wirshing et al (83), met het oog op het verkrijgen van een goedkeuring om deel te nemen aan gerandomiseerde dubbelblinde studies, getracht na te gaan in welke mate patiënten de informatie die ze krijgen begrijpen. Bij 53% van de schizofrenen diende alles nog eens voor een tweede maal te worden uitgelegd en bij 37% zelfs drie- tot viermaal. Daaruit besluiten de auteurs dat, ook al hebben schizofrene patiënten wat meer uitleg nodig, hun bevattingsvermogen al bij al bevredigend is. Als ze de informatie niet begrijpen, correleert dat bovendien niet met het bestaan van waansymptomen of hallucinaties, maar wel met de item "conceptuele desorganisatie" van de BPRS.

Comorbiditeit: alcohol of misbruik van substanties

Alcoholisme en misbruik van substanties zijn zeer significante predictoren van slechte therapietrouw (26). Volgens de ADHES-studie vermoedt 37% van de Belgische artsen dat hun patiënten alcohol of drugs gebruiken of onlangs hebben gebruikt.

Olfson et al (34) hebben, in een longitudinale studie bij 213 schizofrene patiënten die werden gevolgd na ontslag uit het ziekenhuis, de factoren onderzocht die een negatieve voorspellende waarde hebben wat de therapietrouw betreft. 3 maanden na ontslag uit het ziekenhuis was 19,2% van de patiënten niet-adherent (stopzetting van de behandeling gedurende minstens een week). In vergelijking met de patiënten die hun behandeling normaal volgden, hadden die patiënten significant frequentere antecedenten van slechte therapietrouw en verslavingsgedrag. Die gegevens worden bevestigd door andere studies (zie ook de tekst "Middelenmisbruik bij schizofrenie: een uitdaging bij het voorschrijven van antipsychotica", *Neuron* 2004; 9(8)). Owen et al (84) bijvoorbeeld hebben aangetoond dat het risico van onregelmatige inname van medicatie meer dan achtmaal hoger was bij schizofrene patiënten met stoornissen in het gebruik van substanties. Drugsverslaafden die hun medicatieschema en de ambulante behandeling niet respecteerden, vertoonden veruit het meeste symptomen. Miner et al (85) onderscheidden drie algemene kenmerken die een slechte therapietrouw voorspellen bij ambulante patiënten met schizofrenie en stoornissen in het gebruik van substanties. De therapietrouw was beter bij vrouwen en schizofrenen met een vooral negatieve symptomatologie. De therapietrouw was minder goed bij mannen en patiënten met een positieve én negatieve symptomatologie. In een studie van Hunt et al (86) werden 99 patiënten die onlangs in het ziekenhuis waren opgenomen wegens schizofrenie of een verwante stoornis (leeftijd 18-65 jaar), prospectief gedurende 4 jaar gevolgd. Bij therapietrouwe drugsverslaafde patiënten bedroeg de gemiddelde tijd tot een nieuwe ziekenhuisopname 10 maanden tegenover 37 maanden bij de therapietrouwe patiënten die geen drugs gebruikten. Bij patiënten die hun geneesmiddelen niet innamen, bedroeg de tijd tot een nieuwe opname

5 maanden bij patiënten die middelen gebruikten, en 10 maanden bij de patiënten die er geen gebruikten. Hoewel niet-therapietrouwe drugsverslaafde patiënten slechts 28,3% uitmaakten van de totale steekproef, waren ze verantwoordelijk voor 57% van alle opnames op psychiatrie, met een gemiddelde van 1,5 per jaar. Het gemiddelde aantal ziekenhuisopnames tijdens de periode van 4 jaar bedroeg 3,6 bij drugsverslaafden tegenover 1,1 bij de anderen ($p < 0,05$). De kans was ook significant hoger dat drugsverslaafden hun behandelingschema niet naleefden (namelijk 67%, tegenover niet-gebruikers 34%, $p < 0,05$). In een groep van 29 schizofrene patiënten die diverse middelen gebruikten, hebben Buhler et al (87) na een eerste episode een groter aantal positieve symptomen opgemerkt dan bij overigens vergelijkbare niet-gebruikers en dat gedurende een follow-up van 5 jaar. Drugsverslaafden vertoonden vooral hallucinaties, gemiddeld 1,8 maanden/jaar, tegenover 0,6 maanden/jaar bij de niet-gebruikers ($p < 0,05$) (zie ook de tekst "Middelenmisbruik bij schizofrenie: een uitdaging bij het voorschrijven van antipsychotica", *Neuron* 2004; 9(8)).

Omgevingsfactoren

Een ongunstige gezinsomgeving en culturele factoren blijken ook mee te spelen (11). Volgens de ADHES-studie denkt 71% van de Belgische artsen dat hun patiënten hun gezin, een psychiater enz. nodig hebben om ze eraan te herinneren de medicatie zoals voorgeschreven in te nemen en dat 57% van de schizofrene patiënten in omstandigheden woont (gezin, omgeving enz.) die een weerslag zouden kunnen hebben op de dagelijkse therapietrouw. Is het zorgaanbod aangepast aan de behoeften van de patiënt?

Factoren die te maken hebben met de arts en het verzorgend personeel

Arts-patiëntrelatie

Therapietrouw hangt af van de therapeutische relatie (88). De therapietrouw zal beter zijn als de patiënt een stabiele vertrouwensrelatie heeft met

de geestelijke gezondheidswerkers. De houding van de arts inzake communicatie, de aard van de relatie tussen de arts en zijn patiënt en de voorschrijfgewoonten zijn essentiële punten wat therapietrouw betreft. Verschillende types van communicatie tussen hulpverlener en patiënt werken een slechte therapietrouw in de hand, bijvoorbeeld als de arts formalistisch, afwijzend, controlerend is of als de interactie niet spontaan verloopt. Ook empathie in de arts-patiëntrelatie is zeer belangrijk (12).

“To care or to cure”, “verzorgen of genezen”: de alchemie van de arts-patiëntrelatie.

Komt het erop aan om aandoeningen te behandelen, door ziekte aangetaste organen te genezen of eerder om mensen te begeleiden die ongerust zijn, die lijden, die de arts vragen hun dagelijkse bestaan wat te verbeteren?

De kwaliteit van de relatie tussen zorgverstrekker en patiënt hangt af van het welslagen van die mysterieuze alchemie tussen een complexe en unieke patiënt en een al even complexe en unieke arts, die in de dialoog een vergelijk moeten zoeken tussen wat zou moeten worden gedaan om de ziekte te behandelen, en wat moet worden gedaan om de patiënt te behandelen (40, 89). De arts-patiëntrelatie vertegenwoordigt heel wat meer dan een gewone ontmoeting tussen de arts en zijn patiënt. Ze is een confrontatie van twee verlangens: het verlangen van de arts om te genezen en het verlangen van de patiënt om te genezen. Maar er spelen ook externe factoren mee zoals de omgeving, de betekenis die aan de symptomen wordt gegeven, de zin die de termen ziekte en genezing krijgen, en zelfs de mentale voorstelling van de behandeling (71, 90, 91). Dergelijke elementen hebben een sterke weerslag op de kwaliteit van de therapietrouw aan de medicatie.

Essentieel zijn de kwaliteit van de relatie tussen hulpverlener en patiënt, informatie en de manier waarop emoties worden geuit.

Psycho-educatie

Er moet duidelijke informatie worden gegeven (bijvoorbeeld volledige, begrijpelijke en toegankelijke informatie) om een goede doeltreffendheid, veiligheid en therapietrouw te garanderen. Deze informatie moet gegevens bevatten omtrent de ziekte en de oorzaken ervan, de beschikbare behandelingen, de doelstellingen, de voordelen en de bijwerkingen van de voorgeschreven geneesmiddelen. Zeer vaak krijgt de patiënt onvoldoende informatie over de behandeling. Bijsluiters van geneesmiddelen sommen de bijwerkingen en de accidenten op zonder vermelding van de frequentie van optreden en de eventuele ernst ervan. Zulke informatie kan de patiënt van de wijs brengen en bang maken, wat niet bevorderlijk is voor de therapietrouw.

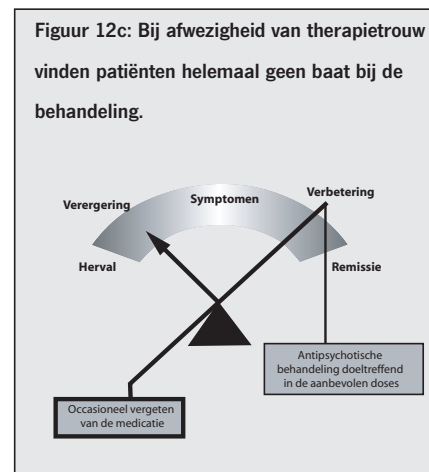
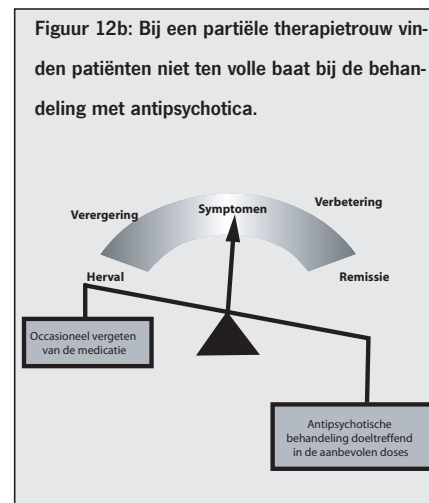
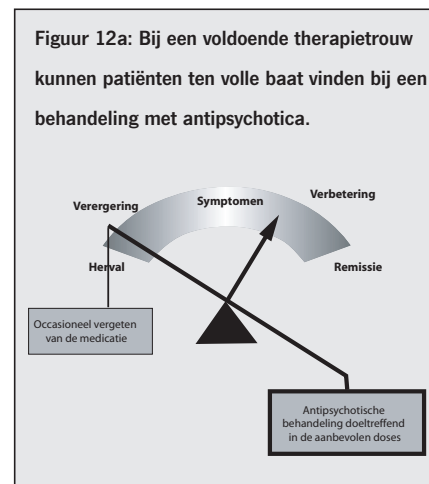
Verzorgend personeel

In het ziekenhuis beheert de verpleging de distributie van geneesmiddelen. De verpleegkundigen zijn dan ook goed geplaatst om de houding van de patiënt ten aanzien van de behandeling te evalueren. Zo kan men overwegen iets aan de sfeer te doen in de geest van “expressed emotion” (EE).

Het EE-concept van Leff verwijst naar een emotie die gekenmerkt wordt door overinvestering (in de zin van implicatie en interventie) van de familieleden die zich uit in vijandigheid en een overmate negatieve kritiek of denigrerende commentaren ten aanzien van de patiënt. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat ongeveer 50% van de patiënten die teruggaan naar gezinnen met een hoog EE, binnen negen maanden zal hervallen, tegenover 21% van de patiënten die heropgenomen worden in een omgeving met een laag EE (92-94). Dit punt kan worden aangesneden in gesprekken met de familie. In dat opzicht werden er reeds programma’s ontwikkeld. In sommige gezinnen heeft men dus uiteindelijk geopteerd voor verdere cohabitatie; in andere kan een proces van geassisteerde scheiding worden aangeraden (95). Maar volgens Lalonde wordt het concept van EE niet regelmatig door psychiaters in de dagelijkse kliniek toegepast (96).

Behandelingsstrategieën om de therapietrouw te verbeteren

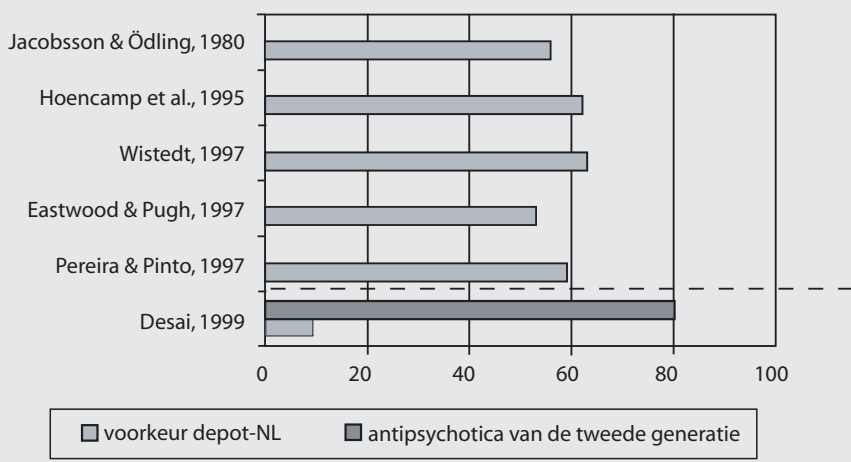
Bij een zwakke therapietrouw zullen patiënten niet ten volle baat vinden bij een behandeling met antipsychotica (Figuur 12). Daarom zijn interventies noodzakelijk om de therapietrouw te verbeteren (Tabel 4) (volgens 69).



Figuur 13: Nieuwe ziekenhuisopname: vergelijking NL per os versus depot (volgens 63).

studie	hervall (%)		Verschil in het percentage hervall (oraal versus depot) (%)
	per os	depot	
Crawford and Forest (1974)	40	14	
del Guidice et al (1975)	89	44	
Rifkin et al (1977)	11	9	
Falloon et coll (1978)	24	40	
Hogarty et coll (1979)	65	40	
Schooler et coll (1979)	33	24	

Figuur 14: Voorkeur van patiënten voor antipsychotica en depot-neuroleptica (104).



Elementen die te maken hebben met de medicatie

Vereenvoudiging van het behandelingschema versus combinaties van geneesmiddelen

Monotherapie is een ideale oplossing. Toevoeging van een tweede psychotroop farmacum maakt de behandeling weliswaar ingewikkelder, maar kan anderzijds de therapietrouw verbeteren door een betere therapeutische respons of een afvlakking van de bijwerkingen (5, 11).

Tabel 4: Interventies om het opvolgen van medische aanbevelingen te verbeteren (volgens 69).

1. Psycho-educatie: educatieve interventies (verbale en/of schriftelijke) om informatie te geven over de aard van de ziekte en de behandeling.
2. Onderhandelen over de voor- en nadelen van de behandeling.
3. Versterking/bespreking van de voordelen en de risico's.
4. Monotherapie.
5. Opsporing en onmiddellijke behandeling van de bijwerkingen.
6. Keuze van de doeltreffendste behandeling met zo weinig mogelijk bijwerkingen.
7. Gebruik van een langwerkende injecteerbare vorm van een nieuw antipsychoticum.
8. Consolidatie van een echt partnership.
9. Identificatie van risicofactoren van slechte therapietrouw.
10. Regelmatige evaluatie van de therapietrouw.
11. Rekening houden met de subjectieve beleving van de behandeling door de patiënt.
12. Het betrekken van de naaste familieleden bij de behandeling.

Zoeken naar de minimale doeltreffende dosis

Diverse studies hebben aangetoond dat therapietrouw duidelijk verbeterd als een minimale doeltreffende dosis wordt gegeven en dat zo ook de therapeutische effecten van veel antipsychotica kunnen worden geoptimaliseerd (97).

Bijwerkingen

Informatie geven, een adequaat gebruik van correctoren in een acute situatie en een geleidelijke aanpassing van de dosering tot een minimale doeltreffende dosis zijn nuttig om de bijwerkingen te verminderen. Het gebruik van nieuwe antipsychotica verdient bijzondere aandacht: zij veroorzaken minder neurologische bijwerkingen en verhogen de levenskwaliteit. Maar ook zij hebben bijwerkingen. De opsporing en behandeling van die bijwerkingen moeten een van de prioriteiten van de arts blijven. Dat is een belangrijk onderdeel van de optimalisatie van de therapietrouw (5,26).

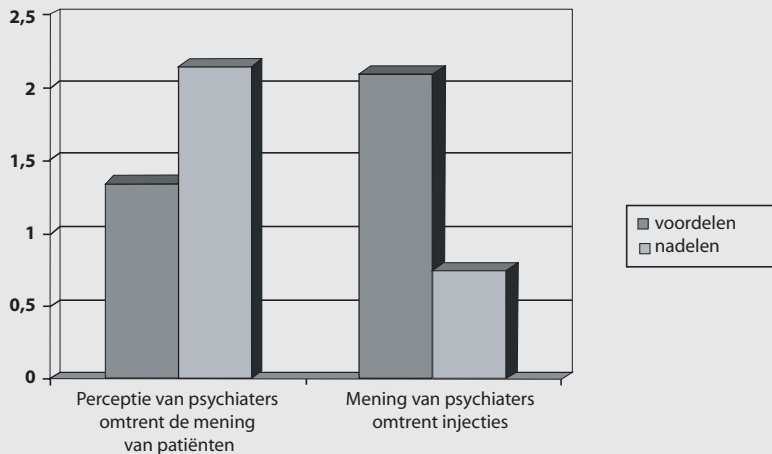
Gebruik van depotvormen

Verschillende studies hebben aangetoond dat het gebruik van depotneuroleptica de therapietrouw van patiënten verbetert en vaak ook de frequentie van bepaalde bijwerkingen verlaagt. Dat draagt bij tot een betere therapeutische doeltreffendheid op lange termijn (5) (zie ook **Figuur 13**) (volgens 63).

Meerdere studies hebben aangetoond dat patiënten vaak langwerkende antipsychotica verkiezen (98-103) (**Figuur 14**) (104). De redenen waarom patiënten deze producten verkiezen (vaak in het kader van toediening in een dispensarium, "depot clinics" in het Engels) zijn:

- regelmatig contact met de verpleegkundigen (88%) (101),
- I.M. medicatie doeltreffender dan tabletten (82-62%) (98, 101),
- geen risico om de medicatie te vergeten (77-75%) (98, 101),
- gemakkelijker (67-52%) (99, 100),
- ontmoeting met vrienden op de afspraken (63%) (105),

Figuur 15: Perceptie van psychiaters omtrent de mening van patiënten versus hun eigen mening over langwerkende injecteerbare vormen (106).



- positieve appreciatie van het feit zich naar de plaats van toediening te begeven (60%) (105),
- aangenaam uitstapje (51%) (105),
- minder bijwerkingen (47%) (101).

Anderzijds hebben studies aangetoond dat vooroordelen van psychiaters omtrent het gebruik van een langwerkende injecteerbare vorm patiënten vaak verhinderen om ten volle baat te vinden bij een dergelijke behandeling (106) (**Figuur 15**).

Men dient de behandeling zo eenvoudig mogelijk te houden, zo mogelijk met een monotherapie in minimale dosis, met weinig bijwerkingen en een optimale wijze van toediening. Antipsychotica van de tweede generatie voldoen aan deze voorwaarden.

Overschakeling van neuroleptica naar antipsychotica van de tweede generatie of van een behandeling per os naar een I.M. behandeling

De nieuwe antipsychotica veroorzaken minder bijwerkingen dan neuroleptica in depotvorm, maar zijn even doeltreffend. I.M. toediening vermindert in een groot aantal gevallen de frequentie van optreden van bepaalde bijwerkingen. Wat therapietrouw betreft, vormt overschakeling van een

orale behandeling op een depotbehandeling of van een klassiek neurolepticum op een anti-psychoticum van de tweede generatie dan ook een voortreffelijke optie voor de meeste schizofrene patiënten. **Figuur 16 en 17** (107,108) tonen de voordelen van een dergelijke overschakeling van klassieke neuroleptica per os naar antipsychotica van de tweede generatie per os of naar depotvormen van klassieke neuroleptica.

Gebruik van een nieuw injecteerbaar langwerkend antipsychoticum

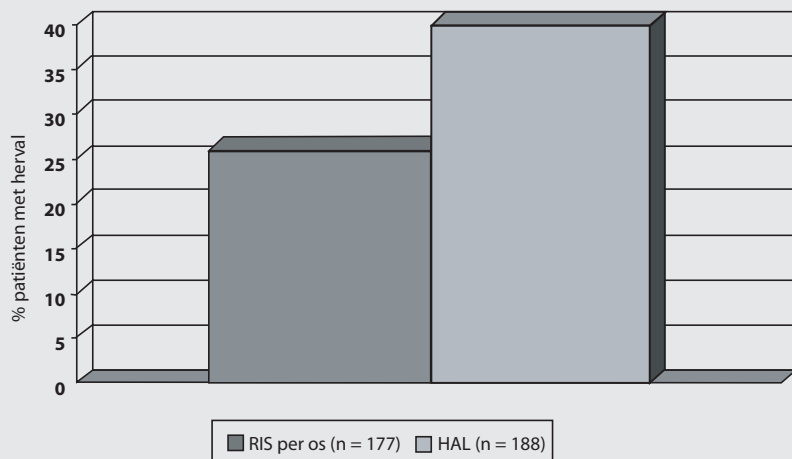
De doeltreffendheid en veiligheid van een langwerkend risperidonepreparaat (Risperdal® Consta®) werden aanvankelijk door meerdere studies gedocumenteerd: 1) versus placebo en 2) versus risperidone per os, beide gedurende 12 weken (109,110) en op lange termijn gedurende 1 jaar (111).

Sindsdien werden meerdere studies gepubliceerd; bijna alle studies, waaronder die van Fleischhacker, werden uitgevoerd bij patiënten die in het begin van de studie stabiel waren (112-114).

Wat de therapietrouw betreft, merkt Fleischhacker op: "65% of patients completed the trial...in contrast to the lower completion rates in other oral and depot long-term studies."

De studie van Fleischhacker was voldoende groot om, in het kader van therapietrouw, een relevante extra analyse te maken: een vergelijking van de resultaten van overschakeling van risperidone per os (zelfde molecule, andere vorm dus andere therapietrouw) met die van overschakeling van depotvormen van klassieke neuroleptica (zelfde vorm dus zelfde therapietrouw, andere moleculen). Lonchena et al (115) hebben de doeltreffendheid van een overschakeling van risperidone per os (4,3 ± 1,8mg) bij 336 stabiele patiënten onderzocht. 49,7% van de patiënten vertoonde een verbetering van de totale PANSS-score met 20% of meer in vergelijking met het begin van de behandeling; 17,9% van de patiënten vertoonde een verbetering van 60% of meer. 63% van de patiënten was nog steeds therapietrouw op het einde van de studie. Urioste et al (116) hebben de doeltreffendheid van overschakeling van klassieke neuroleptica in depotvorm onderzocht bij 188 stabiele patiënten. 51,5% van de patiënten vertoonde een verbetering van de totale PANSS-score met 20% of meer in vergelijking met het begin van de behandeling; 15,6% vertoonde een verbetering van 60% of meer. In beide studies verbeterden de

Figuur 16: Vergelijking antipsychotica van de tweede generatie per os versus NL per os (107).



Tabel 5: De stadia van gedragsverandering ten aanzien van medicatie (120).

Stadium	Interventie	Voorbeschouwing
Voorbeschouwing		
Ik heb geen behandeling nodig Ik ben niet ziek	Informatie geven De voorstellingen opsporen	
Beschouwing/ambivalentie		
Ik zou dat geneesmiddel kunnen innemen als...	Een beslissingsbalans uitwerken	
Ik zou een tijdje kunnen proberen....	Welke zijn de voor- en nadelen? Doen nadenken over verandering	
Vorbereiding		
Ik ga binnen enkele dagen proberen	Een plan uitwerken, beslissen tot evaluatie	
Ik wil wel beginnen maar ...	Samen doelstellingen definiëren De mogelijke voordelen beschrijven	
Actie		
Ik neem mijn behandeling elke dag	De gunstige effecten benadrukken Aanmoedigen om verder te gaan Bijwerkingen opzoeken De dosering zo nodig aanpassen	
Onderhoud		
Ik vergeet mijn behandeling soms in te nemen	Strategieën zoeken om niet te vergeten Het engagement, de evaluatie hernieuwen De gunstige effecten versterken Terugvallen verzorgen	

extrapyramidale symptomen (EPS) gemeten met de EPRS (*Extrapyramidal Rating Scale*).

In een studie van drie maanden vonden Docherty et al (117) dat 87% van de 60 patiënten therapietrouw was gebleven in die zin dat ze alle toedieningen kregen binnen drie dagen rond de voorziene datum.

In een naturalistische studie "in the real world" van

drie maanden bij 140 patiënten vonden Taylor et al (118) dat in 74% van de gevallen werd overgeschakeld naar langwerkend risperidone wegens een slechte therapietrouw. 5% van de patiënten weigerde de injectie tijdens die periode. Ze noteerden een verbetering van de therapietrouw bij 74% van de patiënten. Toch gaven de auteurs toe dat de betrokken groep zeer moeilijk te behandelen was en dat de resultaten in die context moeten worden geïnterpreteerd. Langwerkend risperidone moet om de twee weken worden toegediend, maar begint pas te werken drie weken na de eerste injectie (119).

Elementen die niet te maken hebben met de medicatie

Een motiverend gesprek respecteert de vrijheid van de patiënt en maakt hem zelf verantwoordelijk, temeer daar psycho-educatie hem in die zin helpt, zoals ook zijn ervaring met de ziekte als zijn omgeving helpend kunnen zijn.

Motiverend gesprek en verwante elementen

Een goede arts-patiëntrelatie gebaseerd op uitwisseling en interactie is cruciaal als men de therapietrouw wil verbeteren. Dat veronderstelt onder meer een communicatie van duidelijke richtlijnen van de gezondheidswerker aan de patiënt, alsook een inzicht van de patiënt in wat de arts zegt.

Het motiverend gesprek dat in de jaren tachtig werd ontwikkeld door de psychologen William Miller en Stephen Rollnick, is een relatiestijl, een geestestoestand die haaks staat op een confronterende stijl. De principes van motiverende interventies zijn: blijf geven van empathie, de vinger op tegenstrijdigheden leggen, confrontatie vermijden, de weerstand niet forceren, het gevoel van vrijheid van keuze versterken en het gevoel van

Tabel 6: Het LEAP-model (122).

Listen (reflectief luisteren)

De patiënt tijd geven, aandachtig luisteren en hem het gevoel geven dat men hem begrijpt.

Tijd uittrekken voor de patiënt - de dagagenda preciseren - de visie van de patiënt en zijn kijk op zijn ziekte, zijn overtuigingen, zijn waarden, zijn meningen, zijn frustraties exploreren - niet reageren - blijven luisteren - gewoon weerspiegelen - alles op papier zetten.

Empathy (empathie)

Proberen de frustraties, de angsten en de wensen van de patiënt te begrijpen - reflectief luisteren.

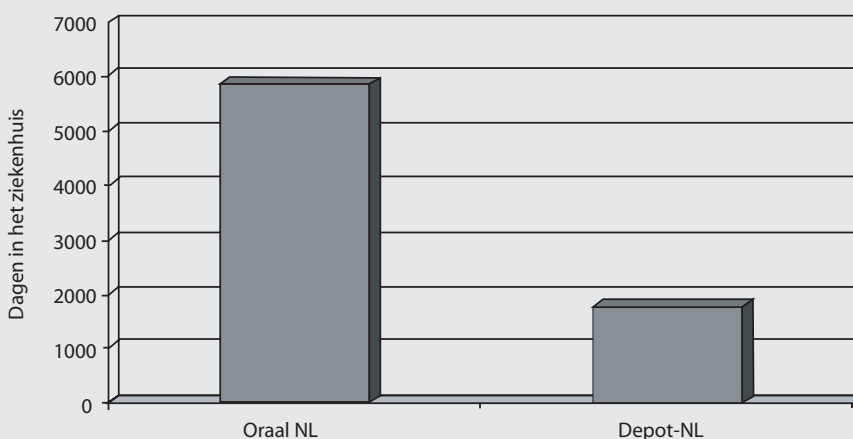
Agree (toestemmen)

De ervaring normaliseren - proberen enkel te discussiëren over de waargenomen problemen of symptomen - misverstanden uit de wereld helpen - de voor- en nadelen van de behandeling tegen elkaar afwegen - de patiënt helpen er zich van bewust te worden dat de voordelen ruim opwegen tegen de nadelen - niet-aanvaarding aanvaarden.

Partnership

Instemmen met realistische doelstellingen - duidelijk zijn over de elementen waarover men het eens is - niet zeggen: "Luister naar mij, ik weet beter dan u wat goed is voor u" - burn-out vermijden.

Figuur 17: Vergelijking orale neuroleptica versus depotneuroleptica (meta-analyse van 108).



persoonlijke doeltreffendheid versterken (het vertrouwen dat de patiënt heeft in zijn vermogen om bepaalde situaties correct te beheren).

Samen met het uitwerken van die psychotherapeutische stijl hebben twee andere psychologen, James Prochaska en Carlo DiClemente, het theoretische veranderingsmodel ontwikkeld dat het motivatieparcours beschrijft van patiënten met een verslavingsgedrag. Volgens Golay et al (120) kan het model van Prochaska en Velicer (121), dat bijvoorbeeld wordt gebruikt bij rookstopprogramma's, ons ook helpen om de therapietrouw aan geneesmiddelen te verbeteren (**Tabel 5**).

Bij een patiënt die vindt dat hij geen behandeling nodig heeft, is het beter te trachten een inzicht te krijgen in zijn negatieve overtuigingen en vrees. In dat stadium van "voorbekouwing" moet men hem een minimum aan informatie geven om hem tot het stadium van "bekouwing" te brengen. Als de patiënt eenmaal in het stadium van "bekouwing" is (of als hij nog ambivalent is), is het nuttig hem te doen nadenken over het opstellen van een beslissingsbalans om de voor- en nadelen van al dan niet inname van een geneesmiddel in kaart te brengen. Deze beslissingsbalans kan ook weerstanden van de familie aan het licht brengen.

Het volgende stadium, het stadium van "voorbekouwing", wordt vaak genegeerd, hoewel het onmisbaar is bij het voorschrijven van een behandeling. Het uitwerken van een behandelingsplan en de verwachte doelstellingen zou moeten gebeuren met akkoord van de patiënt. Door met hem te beslissen om de behandeling te evalueren laat men de deur wat openstaan om de doelstellingen nadien te verminderen en de dosering en de behandeling zo nodig aan te passen.

Als de patiënt zijn behandeling actief opvolgt ("actie"), kan die nog gemakkelijk worden stopgezet als de symptomen verdwijnen. Het is dan ook belangrijk de patiënt aan te moedigen de behandeling voort te zetten en samen met hem de gunstige effecten op langere termijn door te nemen. Ook moeten de bijwerkingen worden

opgespoord om de behandeling zo nodig te veranderen en op deze wijze te voorkomen dat de patiënt de behandeling zelf op eigen houtje stopzet.

Bij een chronische behandeling moet constant de waarde van de behandeling en van de gunstige effecten ervan worden benadrukt ("onderhoud"). Ook moet men het engagement en de evaluatie hernieuwen en samen met de patiënt strategieën uitwerken opdat hij niet zou vergeten zijn behandeling voort te zetten.

Parallel met het model van Miller en Rollnick hebben Amador & Johanson het LEAP-model ontwikkeld: toepassing van het motiverend gesprek op het ziekte-inzicht (**Tabel 6**).

Vergeten is menselijk, en het werk rond een herval maakt integraal deel uit van de behandeling. Een herval mag niet worden gedramatiseerd of gebanaliseerd, maar moet worden besproken in de follow-up.

Psycho-educatie

Een gestoord ziekte-inzicht is inherent aan de psychose. De arts moet trachten de aard van de ziekte en het risico van progressie uit te leggen om de therapietrouw te verbeteren. Hij moet uitleggen dat het even duurt voordat de behandeling begint te werken, dat er bijwerkingen kunnen optreden en welke houding dan moet worden aangenomen. Hij moet de patiënt uitleggen hoe een psychose ontstaat zodat de patiënt het nut van farmacologische en psychologische interventies kan begrijpen en gemotiveerd wordt om mee te werken aan de behandelingsstrategie. Ook moeten patiënten weten dat er een hoog risico van herval is als ze het geneesmiddel stopzetten, ook als ze geen symptomen hebben.

Een gestructureerd programma met verschillende educatieve modules heeft een positieve impact op de therapietrouw (5). Kemp et al (123) hebben aangetoond dat een educatief programma de therapietrouw, het ziekte-inzicht en het sociale functioneren van schizofrene patiënten significant verbetert. De superioriteit van een dergelijke interventie werd bevestigd in een andere studie bij schizofrene patiënten die werden behandeld met

neuroleptica, zonder dat daardoor de kosten voor de gezondheidszorg toenemen (124). Talrijke studies ondersteunen het gunstige effect van die modules op het klinisch verloop van de patiënten (b.v. 125). In de studie van Favrod (126) bestond het educatieve programma uit modules van 90 minuten tweemaal per week gedurende 4 maanden, waarbij de volgende onderwerpen werden aangesneden: verkrijgen van informatie over de effecten van neuroleptica, autonoom beheer van de medicatie, identificatie en beheer van de bijwerkingen, herkennen van de prodromen die een eventueel herval aankondigen, onderhandelen over de behandeling. Deze studie heeft duidelijk aangetoond dat patiënten met schizofrenie in staat zijn actief deel te nemen aan het beheer van hun behandeling. De samenwerking was optimaal als een minimale doeltreffende dosis werd voorgeschreven, ook als er dan nog enkele bijwerkingen werden waargenomen. In een studie bij 132 schizofrene patiënten die gedurende twee jaar werden gevolgd, daalde het aantal nieuwe ziekenhuisopnames significant dankzij een dergelijk therapeutisch programma (127).

De ervaring van de patiënt

Het is interessant rekening te houden met de subjectieve beleving van de behandeling door patiënten, aangezien sommige bijwerkingen niet steeds gemakkelijk door de psychiater kunnen worden achterhaald. Zo kan een patiënt die antipsychotica inneemt, duidelijk last hebben van een extrapiramidale symptomatologie die bij lichamelijk onderzoek nagenoeg niet opvalt (128). Volgens Palazzolo (5) kan een probleem van therapietrouw worden vermeden als de patiënt de arts kan interpellieren om bijwerkingen met hem te bespreken en zo voldoening te verkrijgen betreffende een eventuele aanpassing van de behandeling. Verschillende auteurs (b.v. 50, 129, 130) stellen dat veel schizofrene patiënten zeer vroeg prodromen herkennen die een herval aankondigen. In een prospectieve transversale studie heeft Baker (131) vastgesteld dat patiënten in staat waren zeer snel de eerste tekenen van een eventueel herval te herkennen, en dat het gemakkelijker is te onderhandelen over een eventuele verhoging van de dosering van het antipsychoticum als de patiënt dat tijdens het gesprek met de

psychiater meldt. Een dergelijk beleid bevordert tevens het gevoel van autonomie en erkenning van de ziekte.

De ervaring van verwanten

Het is ook belangrijk de verwanten bij de behandeling te betrekken. Want als zij niet weten hoe belangrijk de medicatie is, blijkt dat een zeer negatieve weerslag te hebben op de therapietrouw op lange termijn (132). Therapietrouw zal ook verbeteren als de familie zich bewust is van de ziekte van de patiënt (44).

Preventie

Beter voorkomen dan genezen, en hoe eerder hoe beter.

Volgens vele auteurs rijzen er ook vragen over de opsporing en de toegang tot de gezondheidszorg (11, 133). In Noord-Amerika werden zeer interessante initiatieven genomen om de bevolking bewust te maken van het belang van opsporing van geestesziekten (76, 134), en dat met de steun van patiëntenverenigingen. Een vroegtijdige follow-up vormt een belangrijke troef voor de patiënt, los van het ontegensprekelijke belang van een snel starten van een geschikte behandeling. Hoewel de laatste jaren al heel wat vooruitgang is geboekt, is er in Frankrijk en Europa toch nog werk aan de winkel op het gebied van opsporing van patiënten met een geestesziekte en het geven van informatie aan dergelijke patiënten. De patiënt zal zijn behandeling maar naleven mits hij op een objectieve wijze uitleg krijgt over de betekenis van de behandeling. De medische follow-up vereist een vertrouwen in de plaatselijke gezondheidszorg en een aanvaarding van de morbiditeit (5). Volgens Elliott (135) zijn boodschappen over de symptomatologie zelf en het risico van herval het nuttigst. Los van preventieve informatie moeten de gesprekken ook gaan over de positieve impact van de behandeling.

Psychiaters aarzelen soms om een preventieve behandeling voort te zetten bij patiënten die een eerste episode van schizofrenie hebben vertoond, en denken soms dat het risico van herval vrij laag is (136). Maar voor de therapietrouw blijft het

belangrijk de algemene aanbevelingen van Kissling et al (30) te volgen. Patiënten die een eerste episode vertonen, zouden gedurende minstens 1 tot 2 jaar een onderhoudstherapie met een antipsychoticum moeten krijgen. Ook moeten de patiënten weten dat ze steeds kunnen hervallen na stopzetting van de behandeling, ook al vertonen ze al sinds 2 jaar onder antipsychotica geen symptomen meer. Dat benadrukt het belang van een optimale therapeutische alliantie.

Autonoom beheer van de medicatie

Volgens de meeste auteurs (review van 5) is het belangrijk:

- een autonoom beheer van de medicatie door de patiënten te erkennen en aan te moedigen;
- autonoom beheer van de medicatie te beschouwen als een fundamenteel recht van de patiënt;
- de patiënt, zijn omgeving en de bevolking in het algemeen aangepaste en bevattelijke informatie te geven over psychotrope farmaca;
- zich grondige vragen te stellen over de huidige psychiatrische praktijkvoering;
- de verschillende ervaringen van autonoom beheer van de medicatie te erkennen en te inventariseren en de informatie te groeperen om een zekere expertise te ontwikkelen over het bereiken van een minimale doeltreffende dosis. Patiënten bij wie de medicatie werd stopgezet, zouden dan hun eigen observaties kunnen beschrijven en delen in het kader van verkennende projecten van ontwikkeling van therapeutische alternatieven;
- een echt partnership rond de problematiek van het autonome beheer van de medicatie en de ontwikkeling van therapeutische alternatieven te consolideren (partnership met de patiënt, de omgeving, zelfhulpgroepen, patiëntenverenigingen, huisartsen, psychiaters, apothekers enz.).

Bij psychosen kunnen drie wijzen van therapietrouw worden onderscheiden: opgelegde therapietrouw, vrijwillige therapietrouw en samenwerkende therapietrouw.

Modellen van therapietrouw

Opgelegde therapietrouw

De depotneuroleptica vormen klassiek de referentietherapie voor niet-therapietrouwe schizofrene patiënten (137). Met die galenische vorm kan de patiënt vaak worden gestabiliseerd, zodat hij terug in de maatschappij kan worden opgenomen als een verder verblijf in het ziekenhuis niet meer noodzakelijk is (138,139). Die klassieke neuroleptica veroorzaken echter allerhande bijwerkingen waaronder soms zeer invaliderende tardieve dyskinesieën. De kans dat dergelijke bijwerkingen optreden, vermindert sterk bij gebruik van de huidige antipsychotica van de tweede generatie. Maar enkel risperidone is te verkrijgen in een langwerkende vorm, en in veel gevallen bevindt de arts zich in een delicate situatie: hij moet een behandeling starten bij een niet-therapietrouwe patiënt, wetende dat mogelijke hinderlijke bijwerkingen de patiënt zullen bevestigen in zijn angst en hem mogelijk kunnen brengen tot een weigering van alle psychotrope farmaca.

Overgang van opgelegde therapietrouw naar vrijwillige therapietrouw is wenselijk. Dat veronderstelt maximale, maar geïndividualiseerde informatie over het geneesmiddel en de bijwerkingen ervan en over een partnership dat de patiënt er stilaan toe zal brengen zijn ziekte zelf aan te pakken.

Er zijn langwerkende vormen van antipsychotica van de tweede generatie in ontwikkeling (140), maar het is weinig waarschijnlijk dat de ontwikkeling van een groter aantal beter te verdragen psychotrope farmaca op zichzelf volstaat om het probleem van slechte therapietrouw bij psychosen radicaal in te dijen. Er is veel kans dat een opgelegde therapietrouw actieve weerstand oproept bij de patiënt, een houding die de perceptie van de patiënt omtrent een klinische verbetering volledig kan vertroebelen (141). Een dergelijke machtsverhouding kan worden voorkomen door de actieve medewerking van de patiënt te verkrijgen en door een goede arts-patiëntrelatie op te bouwen

Tabel 7: Verschillende modellen van arts-patiëntrelatie (143).

	Paternalisme (klassiek medisch model)	Partnership (Shared Decision Making) (de beslissing wordt gezamenlijk genomen)	Keuze na informatie (informed choice)
Rol van de arts	Actief: de arts baseert zich op zijn kennis om de behandeling te bepalen die volgens hem de beste zal zijn voor de patiënt. Hij beslist alleen over de beste behandeling die dient te worden gegeven, en deelt autoritair aan de patiënt mee wat de behandeling zal zijn en wanneer die zal beginnen	Actief: de arts geeft relevante informatie over de verschillende therapeutische mogelijkheden. Hij kan een voorstel doen, maar de patiënt en de arts werken samen en onderhandelen samen over de behandeling.	Passief: de primaire functie van de arts bestaat erin de patiënt alle informatie te geven over de verschillende therapeutische mogelijkheden en de mogelijke resultaten. Hij geeft zijn opinie niet, ook al is die zeer overtuigend.
Rol van de patiënt	Passief: de patiënt moet meewerken aan zijn herstel	Actief: de patiënt onderzoekt de informatie die hij van de arts heeft gekregen. Hij vormt zich een mening. De patiënt en de arts werken samen en onderhandelen samen over de behandeling.	Actief: de patiënt neemt vrij zijn eigen beslissingen. De uiteindelijke beslissing komt werkelijk toe aan de patiënt.
Verantwoordelijk voor de beslissing	Arts	Arts en patiënt	Patiënt

gebaseerd op wederzijds vertrouwen en respect (Tabel 7). Volgens de studie van Schlechter et al (142) verkiezen schizofrenen een aanpak die gebaseerd is op een patiëntgerichte behandeling, en een relatie die gebaseerd is op een "partnership".

In sommige gevallen bestaat de zorg die wordt verstrekt aan een patiënt die een langwerkend antipsychoticum krijgt uit een zeer kort contact met nauwelijks enige vorm van dialoog, waarbij de uitwisseling beperkt blijft tot een zeer technische – en nochtans noodzakelijke – controle van de niet-farmacologische maatregelen die dienen te worden gevolgd (144).

Er werden vernieuwende technieken beschreven met bemoedigende resultaten. Zo stellen Miller et al (145) een "scheiding van de taken" voor waarbij de injectie wordt uitgevoerd in een andere plaats dan die waar het gesprek met de verpleegkundige

plaatsvindt (elke taak wordt vervuld door een andere zorgverstrekker). De vragen die inherent zijn aan de behandeling, worden dan in een andere context aangesneden dan die van de eigen zorg.

Vrijwillige therapietrouw

De studie van Cobb in 1996 (146) heeft aangetoond dat veel patiënten die met psychotrope farmaca worden behandeld, klagen dat ze te weinig informatie krijgen over hun medicatie. Die gegevens bevestigen de resultaten van Teevan (147). Die laatste heeft inderdaad vastgesteld dat 87% van de patiënten die werden ondervraagd na het optreden van bijwerkingen, zegt niet te waren gewaarschuwd dat dergelijke bijwerkingen konden optreden. Zorgverstrekkers die de patiënten niet graag inlichten over de waarschijnlijkheid van optreden van bijwerkingen, doen dat vooral om de patiënt niet nodeloos ongerust te

maken. Maar uiteindelijk werd het tegendeel aangetoond. De zorgverstrekker moet de patiënt betrekken en het verstrekken van informatie over de geneesmiddelen maakt daar integraal deel van uit. Maar om de therapietrouw op lange termijn te verbeteren, volstaat het niet gewoonweg farmacologische en klinische inlichtingen te geven. Haynes et al (148) onderscheiden verschillende methoden die in gecontroleerde studies worden gebruikt om therapietrouw aan de medicatie te optimaliseren:

- geïndividualiseerde zorg voor elke patiënt,
- geïndividualiseerde bespreking van de kenmerken van de behandeling,
- geïndividualiseerde adviezen over de inname van geneesmiddelen,
- begeleiding op middellange termijn,
- toepassing van technieken van positieve versterking,
- eventueel opstarten van gezinstherapie,
- supervisie door het personeel.

Ook moet rekening worden gehouden met de subjectieve gevoelens van patiënten ten aanzien van hun medicatie.

Informatiestrategieën die enkel gericht zijn op het verwerven van therapeutische kennis kunnen daarom inefficiënt zijn bij patiënten die de medicatie niet goed verdragen of vooroordelen hebben over de voorgeschreven behandeling. Een dergelijke zienswijze verbreedt de perspectieven van informatieverstrekking aan de patiënt, want dan moet de beleving van patiënten geïntegreerd worden bij het ontwikkelen van een educatieve dynamiek. Bij de educatieve begeleiding van patiënten dient rekening te worden gehouden met ieders specifieke mening, in plaats van zich te richten tot een anonieme groep zonder individuele consideratie.

Samenwerkende therapietrouw

In Los Angeles werd in 1989 een gestructureerd programma voor schizofrene patiënten ontwikkeld bestaande uit diverse educatieve modellen (149). Sindsdien zijn er talrijke studies gepubliceerd. De meeste stellen dat die modules een gunstig effect hebben op de klinische evolutie van patiënten. Het belang van dat werk ligt erin dat een belangrijke inspanning werd geleverd om de interventies zo goed mogelijk te individualiseren.

Ook wordt hier duidelijk aangetoond dat een patiënt met schizofrenie in staat is actief deel te nemen aan het beheer van zijn behandeling en aan de oriëntatie van het therapeutisch beleid. De medewerking is optimaal als een minimale doeltreffende dosis wordt verkregen, ook als de patiënt dan nog enkele bijwerkingen ervaart. Ook moet rekening worden gehouden met de subjectieve beleving van de lopende behandeling door de patiënt. Sommige bijwerkingen kunnen immers niet steeds gemakkelijk door de psychiater worden achterhaald. Zo kunnen patiënten die antipsychotica krijgen last hebben van extrapiramidale symptomen die bij lichamelijk onderzoek nagenoeg niet worden opgemerkt. De doeltreffendheid van een geneesmiddel kan niet worden beoordeeld louter en alleen op grond van de toegediende dosering. Men dient dus te streven naar een actieve participatie van de patiënt. Ook moeten de therapeutische effecten van de psychotrope farmaca regelmatig worden geëvalueerd binnen de normale omgeving van de patiënt.

Soms wordt geen correlatie gevonden tussen de ingenomen dosis en de plasmaspiegel. Dat kan ten dele worden verklaard door verschillen in absorptie en metabolisme van de werkzame stof (150). Het is eveneens belangrijk niet alleen de patiënt bij de behandeling te betrekken, maar ook zijn verwanten. Als die laatsten helemaal niet weten hoe belangrijk de medicatie is, kan dat een zeer negatieve weerslag hebben op de therapietrouw op lange termijn (151).

Verscheidende auteurs (b.v. 50,129,152) stellen dat veel schizofrene patiënten zeer vroeg prodromen herkennen die een herval aankondigen. In een prospectieve transversale studie heeft Baker (131) vastgesteld dat schizofrene patiënten in staat waren zeer snel de eerste tekenen van een eventueel herval te herkennen, dat het gemakkelijker is te onderhandelen over een eventuele verhoging van de dosering van het antipsychoticum als de patiënt dat tijdens het gesprek met de psychiater meldt, en dat een dergelijk beleid het gevoel van autonomie en erkenning van de ziekte bevordert.

Conclusie

Therapietrouw aan geneesmiddelen is nooit vanzelfsprekend in de psychiatrie. Door dat gedrag te beschouwen als een essentieel punt in de arts-

patiëntrelatie, bijvoorbeeld door aan te nemen dat er sprake kan zijn van een slechte therapietrouw die begrijpbaar is (bijwerkingen, secundaire gunstige effecten van de ziekte...), kan men het therapeutische aspect ervan uitbuiten. Het doel blijft evenwel een zo goed mogelijke therapietrouw te bewerkstelligen.

De nieuwe antipsychotica, en meer bepaald de langwerkende vormen ervan, blijken op dat vlak een interessante en veelbelovende aanwinst te zijn.

De laatste jaren is een goede therapietrouw op lange termijn een van de belangrijkste bekommernissen geworden van artsen, openbare machten en farmaceutische industrie (153). Maar er kan nog vooruitgang worden geboekt. Haynes et al (154) stellen voor om een reeks gerandomiseerde technieken te gebruiken om na te gaan welke methoden het beste effect hebben op de therapietrouw aan medicatie. Volgens die auteurs moeten nog heel wat praktijken nader worden geëvalueerd aangezien hun eventuele gunstige invloed op de klinische evolutie nog niet wetenschappelijk werd bewezen. Er werd een beperkt aantal onderzoeken verricht bij schizofrenie, meestal in Anglo-saksische landen en China (155). Gezien de grote culturele verschillen kunnen de conclusies van die onderzoeken moeilijk worden doorgetrokken naar Europa. Er zijn langetermijnstudies gestart, en we hopen dat we zo zullen leren welke factoren de prognose van veel patiënten met schizofrenie kunnen verbeteren.

Aanbevelingen

- 1. De patiënt is doorgaans minder therapietrouw dan zorgverstrekkers denken. Bij het nemen van alle therapeutische beslissingen moet dat punt dan ook steeds in overweging worden genomen.**
- 2. Men mag evenwel het vermogen tot betrokkenheid van de patiënt niet onderschatten.**
- 3. Men dient het vermogen tot betrokkenheid voortdurend te versterken en/of te verbeteren en/of aan te vullen.**
- 4. Volgens de thans beschikbare gegevens versterken langwerkende injecteerbare vormen van antipsychotica van de tweede generatie de therapietrouw.**

Referenties

- World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D. Adhésion aux traitements biologiques en psychiatrie. Editions techniques – Encycl Méd Chir (Paris-France), Psychiatrie 1994, 37-860-A-50.
- Blackwell B. Treatment adherence. Br J Psychiatry 1976; 129: 513-531.
- Haynes RB, Sackett DL (1976). Compliance with therapeutic regimens. John Hopkins University Press Baltimore.
- Palazzolo J (2004). Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4rd ed.). American Psychiatric Association, Washington DC.
- Docherty JP, Grogg AL, Kozma C, Lasser R. Antipsychotic maintenance in schizophrenia: partial compliance and clinical outcome. Poster presented at the ACNP, 2002, San Juan, Puerto Rico.
- Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. Med Care 2002;40(8):630-639.
- McEvoy JP, Howe AC, Hogarty GE. Differences in the nature of relapse and subsequent inpatient course between medication-compliant and noncompliant schizophrenic patients. J Nerv Ment Dis 1984;172(7):412-6.
- Grogg A, Eaddy M, Mauch R, Maue S. The effects of antipsychotic partial compliance on resource utilization in a schizophrenia and bipolar population. Poster presented at the 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting (NCDEU) Meeting, June 12, 2002, Boca Raton, FL.
- Misdrachi D, Llorca P-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. L'Encéphale 2002; XXVIII: 266-272, cahier 1.
- Corruble E, Hardy P. Adhésion du traitement en psychiatrie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2003; 37-860-A-60.
- Byerly M, Fisher R, Rush JA, Halland R, Varghese F. A comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
- Lam FYW, Velligan DI, DiCocco M, Ereshefsky L, Maples N, Castillo D, Archuleta D, Korell S, Miller A. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self-report. Poster presented at the 42nd Annual Meeting of NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit); June 10-13, Boca Raton, Florida 2002.
- Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry 2003; 64(11):1308-15.
- Taubert K (1998). Der Schmerzpatient in der Praxis. Handbuch der interdisziplinären Diagnostik und Therapy. Spitta-Verlag aktuell, 1998.
- Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From non-compliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 1990; 41(11): 1203-1211.
- Marder SR. Overview of partial compliance. J Clin Psychiatry 2003; 64 (Suppl 16): 3-9.
- Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353(5): 487-497.
- Philips BV Jr. Epidemiological issues in health promotion and cost containment. Health Values 1988; 12(5):32-8.
- Kleinman I, Schachter D, Koritar I. Informed consent and tardive dyskinesie. Am J Psychiatry 1989; 146: 902-904.
- Lachaux B, Lemoine P (1988). Placebo, un médicament qui cherche la vérité. Paris: Medsi-McGraw Hill.
- Suchman AL, Matthews DA. What makes the

- patient-doctor relationship therapeutic? Exploring the connexional dimension of medical care. *Ann Intern Med* 1988;108(1):125-30. Erratum in: *Ann Intern Med* 1988;109(2):173.
24. Lindstrom E, Bingefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000; 18(2):106-24.
 25. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side-effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382: 11-15.
 26. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 16): 10-13.
 27. Chen A. Non-compliance in community psychiatry: a review of clinical interventions. *Hosp Commun Psychiatry* 1991; 42(3): 282-287.
 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. Review.
 29. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004;30(2):255-64.
 30. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, Dencker SJ, Fleischhacker WW, Goldstein MJ, Johnson DAW, Marder SR, Müller-Spahn F, Tegeler J, Wistedt B, Woggon B (1991) (pp. 155-163). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. In: Kissling W (Ed.). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin, Germany: Springer Verlag.
 31. Weiden PJ, Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21(3):419-29.
 32. Robinson D, Woerner MG, Alvir JMJ, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Korean A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-247.
 33. Eaddy M, Grogg A, Locklear J. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. *Clin Ther* 2005; 27(2): 263-72.
 34. Olsson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000; 51(2):216-22.
 35. Favrod J, Huguélet P, Chambon O. L'éducation au traitement neuroleptique peut-elle réduire les coûts? Une évaluation pilote. *Encephale* 1996; 22: 331-336.
 36. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):692-9.
 37. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998; 49(2): 196-201.
 38. Blondiaux I, Alagille M, Ginested D. Adhésion au traitement neuroleptique chez les patients schizophrènes. *Encephale* 1988; XIV: 431-438.
 39. Dufour H, Baumann P, Buclin T, Souche A. Thérapeutique médicamenteuse en psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Psychiatrie* 1994, 37-860-A-10.
 40. Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1983;44(6 Pt 2):3-6.
 41. Adams SG Jr, Howe JT. Predicting medication compliance in a psychotic population. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(9): 558-560.
 42. Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(3): 202-15.
 43. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevrick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials* 2000; (5 Suppl):188S-94S.
 44. Morris LS, Shulz RM. Patient compliance – an overview. *J Clin Pharm Therapeut* 1992; 17: 283-295.
 45. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1978-1988.
 46. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16(3):611-45.
 47. Markowitz JS, Morton WA, Gaulin BD. Antipsychotic blood concentrations: non-standardization of reference ranges. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 121-124.
 48. Arnet I, Haefeli WE. Overconsumption detected by electronic drug monitoring requires subtle interpretation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(1): 44-7.
 49. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; 13: 177-183.
 50. Bonsack CH, Conus PH, Philippoz R, Bovet J, Spagnoli J, Dufour H. La perception subjective de l'effet des neuroleptiques chez des patients schizophrènes ambulatoires: une étude transversale. *L'Encephale* 1998, XXIV, IV, 315-323
 51. McEvoy JP (2003). Guide to assessment scales in schizophrenia (2nd Ed.). Science Press.
 52. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, Frances A. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20(2):297-310.
 53. Kampman O, Laippala P, Väänänen J, Koivisto E, Kiviniemi P, Kilkku N, Lehtinen K. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2002; 110: 39-48.
 54. Marron EM, Reneses B, Lopez-Ibor JJ. What is the profile of the noncompliant patient? A study in outpatient services. Poster presented at the APA 2004, May 2-6, New York.
 55. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102 (Suppl. 407): 83-86.
 56. Donohoe G, Owens N, O'Donnell C, Burke T, Moore L, Tobin A, O'Callaghan E. Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis. *Eur Psychiatry* 2001;16(5):293-8.
 57. Ruscher SM, de Wit R, Mazmanian D. Psychiatric patients' attitudes about medication and factors affecting noncompliance. *Psychiatr Serv* 1997; 48(1): 82-5.
 58. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(2): 119-24.
 59. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophr Bull* 1997; 23(4): 567-82.
 60. Hummer M, Fleischhacker WW (1999). Ways of improving compliance. In: Lader M, Naber D (Eds.) *Difficult Clinical Problems in Psychiatry* (pp. 229-238). London: Martin Dunitz.
 61. Van Putten R, May PRA, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1036-1039.
 62. Littrell RA, Mainous AG 3rd, Karem F Jr, Coyle WR, Reynolds CM. Clinical sequelae of overt non-compliance with psychotropic agents. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30(2): 239-44.
 63. Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 16): 14-17.
 64. Weiden P, Rapkin B, Zygmunt A, Mott T, Goldman D, Frances A. Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic regimen. *Psychiatr Serv* 1995; 46(10): 1049-54.
 65. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22(3): 787-97.
 66. Razali MS, Yahya H. Compliance with treatment in schizophrenia: a drug intervention program in a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(5): 331-5.
 67. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 892-909.
 68. Hoffmann H. Age and other factors relevant to the rehospitalization of schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 205-210.
 69. Fleischhacker WW, Hofer A, Hummer M (2003). *Managing schizophrenia: the compliance challenge*. Science Press Ltd.
 70. Healey A, Knapp M, Astin J, Beecham J, Kemp R, Kirov G, David A. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 420-4.
 71. Cabeza IG, Amador MS, Lopez CA, Gonzalez de Chavez M. Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors. *Schizophr Res* 2000; 41(2): 349-55.
 72. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 798-808.
 73. Oehl M, Burns T, Kemmler G, et al Schizophrenia: attitudes of patients and professional carers towards the illness and antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry*. In press.
 74. Fenton WS, Blyler C, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 23: 637-651.
 75. Agarwal MR, Sharma VK, Kishore Kumar KV, et al Non compliance with treatment in patients suffering from schizophrenia: a study to evaluate possible contributing factors. *Int J Soc Psychiatry* 1998; 44: 92-106.
 76. Kampano O, Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 167-175.
 77. Bordenave GC, Giraud BE, I. De Beauchamp T, Bougerol J, Calop CH. Peut-on établir un lien entre information, connaissance et observer troubles psychotiques? *J de Pharmacie Clinique* 2002; 21(2): 123-129.
 78. Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(2): 87-92.
 79. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999; 25(2): 233-255.
 80. De Hert M, Peuskens J, D'Haenens G, Hulselmans J, Janssen F, Meire I. Les limitations cognitives des patients schizophrènes: une caractéristique persistante de leur maladie. *Neurone* 2001; 6(3) [Suppl.].
 81. Grossman L, Summers F. A study of the capacity of schizophrenic patients to give informed consent. *Hosp & Comm Psychiatry* 1980; 31: 205-206.
 82. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3): 209-19.
 83. Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR et al Informed consent: assessment of comprehension. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (11): 1508-11.
 84. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996; 47(8): 853-858.
 85. Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(8): 706-712.
 86. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002; 54(3): 253-264.
 87. Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Hafner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002; 54(3): 243-251.
 88. Frank E, Kupfer DJ, Siegel LR. Alliance not com-

- pliance: a philosophy of outpatient care. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl 1:11-6; discussion 16-7.
89. Nunes MI. The relationship between quality of life and adherence to treatment. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3(6): 462-465.
 90. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA. "Mental health literacy": a survey of the public's ability to recognise mental disorder and their beliefs about the effectiveness of treatment. *Med J Aust* 1997; 166: 182-186.
 91. Chabannes JP, Benattia I, Pascal JC. Que recouvre le terme "stabilisation" des patients schizophrènes? *L'Encéphale* 1998; 24(4): 331-336.
 92. Kavanagh DJ. Recent developments in Expressed Emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 601-620.
 93. Bebbington PE, Kuipers L. The predictive utility of Expressed Emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994; 24: 707-718.
 94. Pharaoh FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000088.
 95. De Hert M, Peuskens J, Thys E, Vidon G (coordonateurs) (2000). *Raisonner la déraison. Le monde de la schizophrénie*. Editions EPO et Frison-Roche.
 96. King S, Lesage AD, Lalonde P. Psychiatrists' ratings of expressed emotion. *Can J Psychiatry* 1994; 39(8): 358-60.
 97. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 287-302.
 98. Jacobsson L, Ödling H. Psychological aspects of depot treatment of schizophrenic syndromes. *Lakartidningen* 1980; 77(40): 3522-3526.
 99. Hoencamp E, Knegtering H, Kooy JJS, Van der Molen AEGM. Patient requests and attitude towards neuroleptics. *Nord J Psychiatry* 1995; 49 (Suppl 35): 47-55.
 100. Wistedt B. How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help? *Nord J Psychiatry* 1995; 49 (Suppl 35): 41-46.
 101. Pereira S, Pinto R. A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(6): 464-8.
 102. Eastwood N, Pugh R. Long-term medication in depot clinics and patients' rights: an issue for assertive outreach. *Psychiatric Bull* 1997; 21: 273-275.
 103. Desai N. Switching from depot antipsychotics to risperidone: results of a study of chronic schizophrenia. *Advances in Therapy* 1999; 16: 78-88.
 104. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 300-307.
 105. Anderson D, Leadbetter A, Williams B. In defence of the depot clinic. The consumer's opinion. *Psychiatric Bull* 1989; 13: 177-179.
 106. Roman B, Hovens JE, Van Dinter RJAM. Vooroordelen van psychiaters leiden tot ondergebruik van langwerkende injecties. Poster presented at the NVSPV (Nederlandse Vereniging van Sociaal Psychiatrisch Verpleegkundigen), 9-10 dec 2004, Amsterdam.
 107. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346: 16-22.
 108. Davis JM, Chen N. Choice of maintenance medication for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 24-33.
 109. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160(6): 1125-32.
 110. Chue P, Eerdekens M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(1): 111-7.
 111. Fleischhacker WW, Eerdekens M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanoski 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.
 112. Turner M, Eerdekens E, Jacko M, Eerdekens M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(4): 241-9.
 113. Lindenmayer JP, Eerdekens E, Berry SA, Eerdekens 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.
 114. 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.
 115. Lonchena C, Lasser R, Bossie CA, Zhu Y, Gharabawi G, Baldessarini RJ. Can stable patients with schizophrenia improve? The impact of partial compliance vs constant therapy. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
 116. Urioste R, Bossie C, Lasser R, Gharabawi G. Does constant therapy infer optimal efficacy in schizophrenia? Moving to an advanced pharmacotherapeutic option. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
 117. Docherty J, Jones R, Turkoz I, Mahalchick L, Lasser R. Manual guided use of long-acting risperidone in community-based settings. Poster presented at the American Psychiatric Association 157th Annual Meeting, May 1-6, 2004; New York, NY.
 118. Taylor M, Davies P, Beattie J, Fraser K, Martin M. Risperidone Consta in the real world. A prospective evaluation from Glasgow, UK. Poster presented at CINP XXIVth Congress, June 20-24, 2004, Paris, France.
 119. Swainston Harrison T, Goa KL. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18(2): 113-132.
 120. Golay AM, Nguyen Howles S, Mateciuc T, Bufacchi F, Amati. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Revue Médicale Suisse* No -520.
 121. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promotion* 1997; 12: 38-48.
 122. Amador X, Johanson A-L (2000). I'm not sick, I don't need help. *Vida Pr*.
 123. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 413-9.
 124. Healey A, Knapp M, Astin J, Beecham J, Kemp R, Kirov G, David A. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 420-4.
 125. Marder SR, Wirshing WC, Mintz J, McKenzie J, Johnston K, Eckman TA, Lebell M, Zimmerman K, Liberman RP. Two-year outcome of social skills training and group psychotherapy for outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(12): 1585-92.
 126. Favrod J. Mental health. Taking back control. *Nurs Times* 1993; 89(34): 68-70.
 127. Buchkremer G, Klingberg S, Holle R, Schulze Monkling H, Hornung WP. Psychoeducational psychotherapy for schizophrenic patients and their key relatives or care-givers: results of a 2-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(6): 483-91.
 128. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31(1): 67-72.
 129. Diamond RJ. Enhancing medication use in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 7-14.
 130. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5): 607-17.
 131. Baker C. The development of the self-care ability to detect early signs of relapse among individuals who have schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 1995; 9(5): 261-268.
 132. Davidhizar R, Mac Bride AB. Teaching the client with schizophrenia about medication. *Patient Educ Counsel* 1985; 7(2): 137-145.
 133. Rouillon F. Enquête épidémiologique des troubles psychiatriques en consultation spécialisée. *L'Encéphale* 1992; 28: 525-535.
 134. Zito JM, Rouff WW, Mitchell JE, Roerig JL. Clinical characteristics of hospitalised psychotic patients who refuse antipsychotic drug therapy. *Am J Psychiatry* 1985; 142(7): 822-826.
 135. Elliott F. "Lack of enforcement" doesn't cut it. *Occup Health Saf* 2001; 70(12): 44-46.
 136. Masson A, Dubois V, Gillain B, Stillemans E, Mahieu B, Daillet A, Servais L, Meire I. Les rechutes psychotiques dans la schizophrénie. *Neurone* 2002; 7(6) (Suppl).
 137. Turner G (1993). Client/CPN contact during the administration of depot medications: implications for practice. In: *Community psychiatric nursing: a research perspective*. London: Chapman and Hall.
 138. Johnson DA, Wright NF. Drug prescribing for schizophrenia outpatients on depot injections. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 827-834.
 139. Ayuso-Gutierrez JL, Del Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28 (2-3): 199-206.
 140. Legge A. Depot injections unlikely with new antipsychotics. *Nurs Times* 1997; 93(48): 47.
 141. Goldhamer P. Relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 842-843.
 142. Schlechter AD, Roter D, Brickman AM, Edwards E, Hirschowitz J. The doctor-patient relationship, medication adherence, and schizophrenia. Poster presented at the APA 2004, May 2-6, New York.
 143. Hamann J, Leucht S, Kissling W. Shared decision making in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(6): 403-9. Review.
 144. Woof K, Goldberg D, Fryers T. The practice of community psychiatric nursing and mental health social work in Salford: some implications for community care. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 783-792.
 145. Miller K, Board S, Kelly S, Mills J, Mitchell G. Medication clinics. *Nursing Times* 1994; 90(45): 50-51.
 146. Cobb A. Mind's yellow card. *Open Mind* 1996; 81:7.
 147. Teevan S. Drug information on mindifoline. *Open Mind* 1995; 82: 6-7.
 148. Haynes RB, Mac Kibbon KA, Kanana R, Brouwers MC, Oliver T (1997). Interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. In: Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Oxman A (Eds.). *Collaboration on effective professional practice of the Cochrane database of systematic reviews*, Oxford: Update Software.
 149. Liberman RP, Eckman TA. Dissemination of skills training modules to psychiatric facilities. Overcoming obstacles to the utilisation of a rehabilitation innovation. *Br J Psychiatry* 1989; 5: 117-122.
 150. Brown WS, Laughren T, Chisholm E, Willisma BW. Low serum neuroleptic levels predict relapse in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 998-1000.
 151. Davidhizar R, Mac Bride AB. Teaching the client with schizophrenia about medication. *Patient Educ Counsel* 1985; 7(2): 137-145.
 152. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 607-617.
 153. Bloom JD, Williams MH, Bigelow DA. Monitored conditional release of persons found not guilty by reason of insanity. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 444-448.
 154. Haynes RB, Mac Kibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383-386.
 155. Young JL, Spitz RT, Hillbrand M, Daneri G. Medication adherence failure in schizophrenia: a forensic review of rates, reasons, treatments, and prospects. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999; 27(3): 426-444.