

De psychotische recidieven bij schizofrenie

A Masson, V Dubois, B Gillain, E Stillemans, B Mahieu, A Daillet, L Servais, I Meire

Inleiding

Schizofrenie blijft een ernstige mentale ziekte en een zware last voor de familie. De meest productieve jaren worden onderbroken tijdens de adolescentie of bij de jonge volwassene. Het gebeurt in de periode van het leven waar de ouders meestal van hun kinderen verwachten dat ze autonoom worden, dat de functionele degradatie kan beginnen, zelfs vóór de eigenlijke psychotische episode begint. Ondanks een nauwgezette follow-up door het therapeutisch team, vertonen de patiënten, eens ze een eerste psychotische episode hebben doorgemaakt, een hoog percentage recidieven. Onder "recidief", verstaan we acute exacerbaties van vooral positieve symptomen in het chronisch proces van de schizofrenie. Hoewel sommige patiënten psychotische symptomen vertonen die resistent zijn voor de medicamenteuze behandeling (1), bespreken we in dit artikel de recidieven die optreden in het verloop van de schizofrenie, onder de vorm van acute episodes die zich aankondigen door wijzigingen in het gedrag, de denkwereld, het gemoed of de perceptie.

In de literatuur verwarren sommige auteurs "heropnamen" met "recidieven". De heropname en het recidief op gelijke voet plaatsen, beperkt de definitie, aangezien het verband met de omgeving wordt verwaarloosd. Csernansky (2) (artikel gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* 2002) probeerde een ruime definitie te geven van het recidief. Volgens deze auteur moeten één of meerdere van de volgende voorwaarden voldaan zijn:

- psychiatrische hospitalisatie,
- evaluatie door de behandelende geneesheer van de noodzaak om de zorgen op te voeren EN toename met 25% van de PANSS-score ten opzichte van de initiële score, of toename met 10 punten als de initiële score < 40 is,

- automutilaties,
- optreden van auto- of heteroagressieve gedachten of aanzienlijke deterioratie van het bezit,
- significante klinische deterioratie van de patiënt, volgens het oordeel van de onderzoeker, gedefinieerd als een CGI-C-score van 6 ("veel slechter").

De preventie van recidieven is een belangrijke uitdaging bij de behandeling van schizofrene patiënten. De termijn tussen het verlies van welzijn van het individu en het instellen van de behandeling is goed gedocumenteerd (3-8). Johnstone et al (5) stelden vast dat hoe korter de onbehandelde periode was, des te lager het recidiefrisico was tijdens de volgende twee jaar. Door de vroegtijdige tekens van het recidief te herkennen, kunnen de personen een reële controle krijgen over een fenomeen waarvoor ze bang zijn.

In dit artikel bestuderen we meer in detail de tekens die toelaten om psychotische recidieven te voorspellen en de maatregelen die kunnen genomen worden om ze te voorkomen. In de laatste paragraaf formuleren we enkele aanbevelingen voor de behandeling van een acuut psychotisch recidief. Maar laat ons eerst even stilstaan bij het belang van de preventie van recidieven.

Waarom is de preventie van recidieven belangrijk?

De psychose heeft een belangrijke impact op de identiteit van de patiënt. De psychose kan alle aspecten van het leven ondermijnen, de persoonlijke veiligheid van de patiënt in gevaar brengen, zijn fysieke gezondheid hypothekeren en zijn relaties met zijn familie, vrienden en omgeving fundamenteel veranderen. Bovendien, aangezien patiënten die een eerste episode doormaken meestal jonge mensen zijn die waarschijnlijk belangrijke relationele, sociale en professionele objectieven hebben, kan

de psychose hun groei naar onafhankelijkheid van hun familie in de weg staan.

Als er een eerste acute psychotische episode wordt waargenomen, is het potentieel recidiefrisico hoog (1, 9, 10), zelfs met een ideale combinatie van farmacologische en psychosociale interventies. Vijf jaar na het einde van de eerste episode, bedraagt het cumulatief percentage van een eerste recidief 82% en het percentage van een tweede recidief 78%. En 4 jaar na het einde van een tweede recidief, bedraagt het gecumuleerd percentage van een derde recidief 86% (11). Het is bekend dat elk recidief leidt tot een verhoogd risico op een later recidief, op residuele symptomen en op gelijktijdige verstoringen van de sociale integratie (12, 13). Het is duidelijk dat de preventie van recidieven of de verbetering van dit recidiefpercentage belangrijk is voor het latere welzijn van de schizofrene patiënt.

Naast de gevolgen voor het individu, zijn de recidieven op lange termijn ook een zware financiële last voor de samenleving. Schizofrenie is de duurste ziekte die psychiaters behandelen (14). De Hert et al (15) stelden vast dat de overheidsuitgaven voor elke schizofrene patiënt tienmaal hoger liggen dan de kosten voor de gezondheidszorg van een gemiddelde burger. Deze kosten vertegenwoordigen 19% van het globaal overheidsbudget voor gezondheidszorg.

Deze studie was geconcentreerd op de directe kosten, maar ze bracht ook aanzienlijke indirecte kosten aan het licht. Zo waren 3 op de 4 patiënten werkloos en voor hun inkomen afhankelijk van de sociale zekerheid; 73% van de patiënten had meer dan 2 jaar van zijn leven doorgebracht in een psychiatrisch ziekenhuis. De hospitalisatie is verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de totale kosten terwijl het budget besteed aan geneesmiddelen vrij laag is.

Schizofrenie is een ernstige aandoening die de gezondheid van de patiënten hypothekeert, die hun ontluikende autonomie beknot en die de betrokken families ernstig in de war brengt. Het snel instellen van een behandeling en de preventie van recidieven zijn belangrijke troeven die de evolutie van de ziekte, de hospitalisatiefrequentie alsook de last voor de omgeving en de samenleving kunnen beperken.

Hoe kan men recidieven voorspellen?

• Vroegtijdige alarmtekens

De waarnemingen suggereren dat een recidief van schizofrenie voorafgegaan wordt door psychotische en niet psychotische wijzigingen van gedrag en emoties. De meeste studies suggereren dat deze wijzigingen verlopen volgens een progressief schema: de specifieke symptomen evolueren naar pathognomonische symptomen (16). Hoewel er zeer uiteenlopende standpunten bestaan over dit fenomeen, zijn de meeste theorieën het eens over het feit dat, in de vroegtijdige fase, de niet psychotische en specifieke symptomen predomineren, terwijl men in de laattijdige fase vooral psychotische fenomenen waarneemt. In deze paragraaf beschrijven we enkele standpunten over de tekens die het recidief als dusdanig voorafgaan. De progressie verloopt meestal over een periode van minder dan 4 weken (17-19).

Docherty et al (1978) (16) onderscheiden 5 stadia in de decompensatie van schizofrenie:

- de overspanning: de indruk overrompeld te zijn;
- het verminderd bewustzijn: optreden van een aantal mentale fenomenen, die het denkvermogen van de persoon lijken te beperken;

- de ontremming: optreden van een vrij ongecontroleerde expressie van impulsen, gelijkend op hypomanie;
- de psychotische desorganisatie: ontreding van het beeld dat men heeft van de buitenwereld en van zichzelf;
- de psychotische oplossing: vermindering van de angst, psychotische reorganisatie, hetzij door het uitwerken van een systeem van wanen, hetzij door de absolute ontkenning van de nare gevoelens of verantwoordelijkheden.

Volgens Herz en Melville (1980) (17), zijn de symptomen die voorgesteld worden in tabel 1 de meest voorkomende "vroegtijdige psychotische tekens".

Tabel 1: De meest voorkomende "vroegtijdige psychotische tekens".

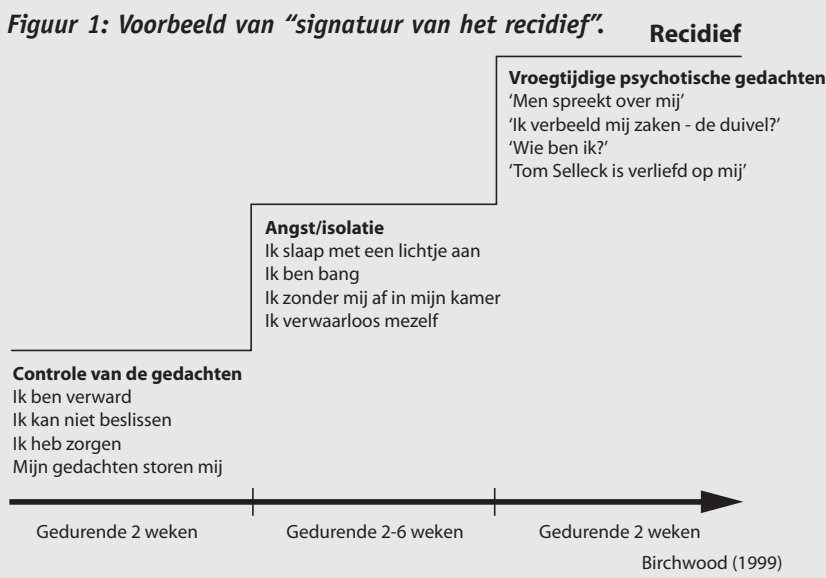
Auditieve hallucinaties	60%
Desorganisatie van de spraak	76%
Exacerbatie van religieuze gedachten	48%
Beïnvloedingssyndroom	39%

Birchwood (20) introduceerde het concept van de "signatuur van het recidief", dit is een geïndividualiseerd geheel van vroegtijdige symptomen die kunnen bestaan uit

de fundamentele of courante symptomen van de ziekte, alsook uit symptomen die specifiek zijn voor elke patiënt, die optreden in een specifieke volgorde, gedurende een welbepaalde termijn. Als men bij een patiënt vroegtijdig de "signatuur van het recidief" kan identificeren, mag men verwachten dat de predictieve kracht van de vroegtijdige alarmtekens zal verbeteren (21). **Figuur 1** toont een voorbeeld van de "signatuur van het recidief" voor een bepaalde patiënt: K.F.

Hoewel de "signatuur van het recidief" sterk varieert volgens de auteurs, onderscheidde de auteurs die enkele jaren geleden een literatuuroverzicht uitvoerden over de vroegtijdige alarmtekens (16, 22) 4 sequentiële stadia.

Het eerste stadium, beschreven door vele auteurs, is een *gevoel van verlies van controle over de cognitieve en perceptieve processen*. Men noteert vaak: toegenomen mentale activiteit, creativiteit, welzijn (23-25), euforie (18), indruk van overdreven stimulatie, problemen om te verhinderen dat interne of externe gebeurtenissen het bewustzijn overrompelen (26), proprioceptieve, temporele en visuele stoornissen, zelfs visuele illusies. De gevoelens van derealisatie en depersonalisatie nemen toe



zonder dat het individu ze kan onderscheiden van meer coherente processen (22).

Het optreden van *symptomen van depressieve aard* wordt vaak vermeld in het tweede stadium, en wordt door sommige auteurs beschouwd als een psychologische reactie op de deterioratie van de mentale processen. Deze symptomen omvatten een afname van de gemoedsstemming, een afname van de zelfwaardering, vegetatieve tekens, sociale isolatie (22, 27, 28) en morbide gepieker.

Sommige auteurs beschrijven vervolgens een derde stadium, gekenmerkt door *impulsiviteit*: verergering van de normale emoties en onvermogen om controle uit te oefenen over de expressie van zijn persoonlijke gedachten (16).

Tenslotte suggereren vele gevallen die beschreven werden in de klinische studies, dat er een vierde stadium bestaat, bestaande uit *ervaringen van "prepsychotische" gedachten*: onaangepaste stemming, betrekkingsgedachten, indruk van zandlingheid, verlies van vertrouwen in de anderen, onjuiste inbeeldingen, verklaringen met delirante tonaliteit (29).

Volgens **Spencer et al (2000)** (30), treden de symptomen meestal op een voorspelbare wijze op bij elk individu, met in een eerste tijd niet psychotische fenomenen, gevolgd door een toename van de emotionele stoornissen, en tenslotte de ontwikkeling van manifeste psychotische symptomen. Deze progressie verloopt meestal over een periode van minder dan 4 weken.

Het concept van de vroegtijdige alarmtekens van het recidief is echter steeds een voorwerp van controversen, en alleen prospectieve studies zullen het essentieel probleem, met name de validiteit van de predictieve elementen, duidelijk kunnen preciseren.

Het is volgens een geïndividualiseerd proces – dat eerst weinig specifiek is en daarna pathognomisch voor de psychose – dat het recidief tot ontwikkeling komt, bevorderd door de therapeutische *non compliance*, de mislukte sociale integratie en de comorbiditeit.

• Risicofactoren

De beschikbare gegevens suggereren dat geestelijke gezondheidswerkers het zeer moeilijk hebben om de evolutie van schizofrenie op korte termijn te voorspellen. Maar, in geval van gelijktijdige diagnose, werden de *stoornissen als gevolg van het misbruik van middelen* duidelijk in verband gebracht met de recidieven en hospitalisaties (31).

In de studie van Robinson et al (11), was de enige predictor van recidieven, buiten het statuut op het vlak van de medicamenteuze behandeling, de premorbide sociale aanpassing (sociale isolatie, slechte aanpassing op school). Dit betekent dat de specifieke gedragingen, die vaak reeds lange tijd voor de expressie van de manifeste psychotische symptomen aanwezig zijn, toelaten om sommige aspecten van de evolutie van de psychotische symptomen te voorspellen.

Volgens Ayuso-Gutiérrez en Del Rio Vega (32), dragen verschillende factoren bij tot het optreden van een recidief: het niet opvolgen van de medicamenteuze behandeling, sommige farmacologische factoren, psychosociale factoren, alsook alcoholisme of drugsverslaving.

Hoe kan men recidieven voorkomen?

Deze paragraaf van het artikel is gewijd aan een reeks beschikbare strategieën om een dreigend recidief van acute schizofrenie te voorkomen of kort te sluiten.

De betrokkenheid bij de psychiatrische behandeling is een belangrijke factor die nodig is om te verzekeren dat de patiënten de aangepaste hulp krijgen. Een gebrek aan inzicht in de ziekte alsook de weigering om in te zien dat de patiënt een probleem heeft, werden geassocieerd met een vertraging in de vraag naar hulp vanwege de patiënt en met hinderpalen voor een concrete hulpverlening (7, 33, 34). De ontkenning van de ziekte of de overtuiging dat de medicamenteuze behandeling zinloos of inefficiënt is, gaan vaak gepaard met *non compliance* (35, 36). Deze houdingen neigen frequenter te zijn in het begin van het ziekteverloop (36).

Sommige auteurs discussiëren over het feit of de psychosociale of de psychofarmacologische interventies het meest efficiënt zijn bij de behandeling van schizofrene patiënten. Volgens Fleischhacker et al (37), bijvoorbeeld, bestaat er een interactie tussen de medicamenteuze behandeling en de psychosociale interventie, terwijl Burns et al (38) zelfs beweren dat de psychosociale interventies belangrijker zijn dan de farmacologische behandeling. In deze paragraaf bespreken we deze twee benaderingen.

• Psychosociale benadering

Het vroegtijdig herkennen van een dreigende psychotische decompensatie kan leiden tot interventies die prognostisch gunstig zijn voor de patiënt. Men stelde vast dat een groot percentage schizofrene patiënten en hun familieleden op de hoogte zijn van deze voortekens. Herz et Melville (17) stelde vast dat 70% van de schizofrene patiënten en 93% van hun families zich bewust waren van de wijzigingen die erop wezen dat de patiënt zich minder goed voelde. Een andere studie (39) toonde aan dat 63% van de patiënten zich bewust waren van de deterioratie van hun mentale toestand tot aan het eigenlijk recidief. Een nauwgezette ondervraging van de patiënt of zijn familie-

leden in verband met de wijzigingen in zijn denkwereld en zijn gedrag kan dus nuttige informatie bieden over de signatuur van het recidief van het individu.

Therapeutische alliantie en psycho-educatie

Een vroegtijdige interventie berust op de nauwe samenwerking tussen de patiënt, zijn familieleden en de professionele hulpverleners. Het is inderdaad wenselijk om een klimaat van vertrouwen en "geïnfomeerd partnerschap" op te bouwen. Men moet de patiënt inlichten over de vroegtijdige alarmtekens en de vroegtijdige interventie (bijvoorbeeld over de mogelijkheid om de angst voor recidieven te controleren door het aanleren van vaardigheden, en over het belang om te beschikken over een "veiligheidsnetwerk"), om zo snel mogelijk een potentieel recidief te kunnen identificeren, of zelfs te vermijden. De clinici moeten zich bewust zijn van het feit dat een recidief niet zeldzaam is, terwijl de behandeling aan de gang is. Deze mogelijkheid zou dus moeten vermeld worden als men de patiënt en zijn familieleden informeert over de ziekte (37). Het engagement en de compliance zullen beter zijn als de patiënt een stabiele vertrouwensrelatie heeft met de hulpverleners van de diensten voor geestelijke gezondheidszorg.

Advies

Eens de vroegtijdige alarmtekens zich gemanifesteerd hebben, zouden de patiënt en zijn familie een intensieve ondersteuning moeten krijgen. Zelfs vóór het eigenlijk recidief, is het belangrijk om te kunnen beschikken over deze ondersteuning, om snel toegang te kunnen hebben tot het verzorgingsteam. De psychologische reactie op een verlies van welzijn, en de mogelijkheid dat dit de voorbode is van een recidief, zijn een bron van aanzienlijke spanning voor de patiënt en zijn omgeving, die het decompensatieproces kan versnellen (29).

Ontwikkeling van het sociaal netwerk

De schizofrene stoornis heeft aanzienlijke repercussies op de sociale interacties, en dit, zelfs als de acute symptomen verdwenen zijn, zoals dit meestal het geval is in het ziektebeloop. Het verlies van de familiale, vriendschappelijke en professionele relaties leidt tot sociale marginalisatie. Het is bijgevolg belangrijk om de patiënten te helpen om een sociaal veiligheidsnetwerk op te bouwen (40). De huisartsen hebben in dit opzicht een belangrijke rol te spelen. Volgens de *Belgische consensusconferentie over de behandeling van schizofrenie* (41), zouden de patiënten moeten beschikken over een breed gamma van diensten, zoals "thuisverzorging", ambulante diensten en dagklinieken. Men mag het belang van de georganiseerde of informele zelfhulpgroepen niet onderschatten.

Familiale interventies

De oudste theorieën kenden soms een beslissende rol toe aan de familie in de genese van schizofrenie. Gelukkig zijn deze theorieën momenteel voorbijgestreefd. Maar de persoonlijke omgeving van de patiënt speelt een essentiële rol in het ziektebeloop. Sommige auteurs interpreteren de interacties tussen de patiënten en hun familieleden in termen van "emotionele overbetrokkenheid" (*emotional over-involvement*, EOI). Ze zien in deze waarneembare notie een betrouwbare predictor voor zeer uiteenlopende diagnoses (42). Het concept van "expressed emotion" (EE) binnen de familie laat toe om een ongunstige prognose te voorspellen als de persoon probeert te reïntegreren in zijn familie tijdens de negen maanden die volgen op een acute episode. Deze studies tonen aan dat ongeveer 50% van de patiënten die reïntegreren in families met hoge EE, zal hervallen in de volgende negen maanden, tegenover 21% van de patiënten die reïntegreren in families met lage EE (43-45). Leff et al (46) ontwik-

kelden een behandelingsvorm om de affectieve belasting van deze families te verlagen, waardoor het recidiefpercentage zou dalen. Bij deze behandeling krijgen de familieleden informatie over de stoornis en over de strategieën die toelaten om de conflicten die vaak optreden, op te lossen, zonder overbetrokkenheid of irritatie. De publicaties van gezinstherapeuten zoals Elkaïm (47) en Ausloos (48) ondersteunen deze benadering van de familie als hulpmiddel.

Cognitieve gedragstherapie

De laatste decennia interesseerde men zich steeds meer voor de mogelijke efficiëntie van de cognitieve gedragstherapieën voor de behandeling van de psychotische symptomen, vooral de hallucinaties en de wanen. Deze benadering berust op het volgende principe: de overtuigingen van het individu over zijn eigen ervaringen veranderen, kan zijn graad van wanhoop of zijn symptomen aanzienlijk beïnvloeden. In 1999 herbekeken Norman & Townsend (49) de aard van de cognitieve gedragstherapie bij psychotische stoornissen en ze evalueerden haar efficiëntie. Hun conclusie toont aan dat deze therapie efficiënt is om de positieve symptomen te controleren, en bijgevolg de ontwikkeling van een floride psychose te voorkomen.

Verwerven van sociale vaardigheden

De gecontroleerde studies boden gelijkaardige waarnemingen over de efficiëntie van het aanleren van sociale vaardigheden (9, 50, 51). Dit leerproces is de meest gestructureerde vorm van psychosociale therapie bij schizofrene patiënten. De doelstellingen zijn zeer duidelijk gericht (b.v. beheer van medicatie, "problem-solving", preventie van recidieven). De sessies zijn gepland, men doet beroep op procedures zoals rollenspelen of het gebruik van video, alsook oefeningen "in vivo" en thuis om het veralgemeend gebruik van deze

vaardigheden in andere domeinen van het leven te bevorderen. De waarnemingen lijken de integratie van de aangeleerde vaardigheden te bevestigen, hun behoud gedurende lange periodes, met als gevolg een daling van het recidiefpercentage, vooral als deze benadering gecombineerd wordt met een aangepaste farmacotherapie.

Vertrouwensrelatie, therapeutische alliantie, partnership hebben zowel betrekking op de patiënten, hun families als op het sociaal netwerk. De voorlichting, de psycho-educatie, de familiale interventies, de ontwikkeling van sociale vaardigheden en de specifieke therapeutische benaderingen dragen bij tot de preventie van recidieven.

• Farmacologische benadering

Farmacologische onderhoudsbehandeling

Volgens de *American Psychiatric Association* (52) bestaan er drie fasen in de behandeling van een psychotische episode. De eerste fase wordt een acute fase genoemd, waarin de patiënten zogenaamde positieve symptomen beleven zoals hallucinaties en wanen. Deze fase wordt gevolgd door de zogenaamde stabilisatiefase, waarin de psychotische symptomen meestal verdwenen zijn, maar waarin de kwetsbaarheid van de patiënten groot is in geval van stress of stopzetting van de medicamenteuze behandeling. De derde fase is de zogenaamde stabiele fase, waarin de acute symptomen van de psychotische episode verdwenen zijn. De antipsychotica zijn efficiënt tijdens de acute fase om de positieve symptomen die op de voorgrond staan, te verlichten. Uiteraard is het doel van de behandeling niet alleen beperkt tot dit aspect. De medicamenteuze behandeling helpt ook om psychotische recidieven te voorkomen tijdens de tweede en derde fase, en om een revalidatieplan op te stellen. Maar tijdens deze fasen, is men het niet eens over de

duur en de dosering van de preventieve onderhoudsbehandeling (53).

Tijdens de eerste fase beantwoordt het voorschrift van een medicamenteuze behandeling aan een uitgebreide consensus. Zodra de patiënt hersteld is, worden de klinici geconfronteerd met een bijzonder moeilijk dilemma bij de herstelde patiënten. Inderdaad, deze patiënten vragen snel een stopzetting van hun behandeling, terwijl men zou moeten starten met een onderhoudsbehandeling. Bovendien zetten de nevenwerkingen, vooral deze van de klassieke antipsychotica, de patiënten nog meer aan om de stopzetting van hun behandeling te vragen. Deze stopzetting zal nochtans aanleiding geven tot een aanzienlijk aantal recidieven in het daaropvolgend jaar. De nieuwe antipsychotica lieten toe om dit dilemma uit de weg te gaan door de compliance te verbeteren en het percentage recidieven en heropnamen te verminderen. En dit is een belangrijk voordeel voor de patiënten in termen van welzijn, en voor hun omgeving en voor de samenleving in socio-economische termen (54, 55).

Klassieke antipsychotica en recidieven

Vele studies vergeleken het recidiefpercentage onder placebo en onder de klassieke antipsychotica (voor een overzicht, zie Davis, 1975 (56)). De resultaten tonen aan dat ongeveer 70% van de patiënten die meerdere psychotische episodes doormaakten en die placebo kregen, een recidief doormaakten tijdens het daaropvolgend jaar, tegenover slechts ongeveer 30% van de patiënten die een klassiek antipsychoticum kregen (57). In 1990, herzag Kane de studies waarin goed gestabiliseerde patiënten hun medicamenteuze behandeling stopzetten, en hij stelde vast dat 75% van hen een recidief doormaakte binnen de 6 à 24 maanden (58).

In 1988 formuleerde een groep experts (59) een aantal aanbevelingen in verband met de duur van de langdurige onderhoudsbehandeling voor de preventie van recidieven. Ze bevelen een antipsychotische onderhoudsbehandeling aan gedurende 6 à 24 maand na een eerste episode, en een behandeling gedurende minstens 5 jaar bij patiënten die meerdere episodes doormaakten. Patiënten die "ernstige of gevaarlijke" episodes doormaakten, zouden waarschijnlijk *ad vitam* moeten behandeld worden met antipsychotica. Deze aanbevelingen zijn nog steeds actueel (52).

Helaas vertoont de langetermijnbehandeling met de klassieke antipsychotica belangrijke nevenwerkingen. Naast zijn matige efficiëntie tegenover de negatieve symptomen en de ontwikkeling van de hoger beschreven extrapyramidale nevenwerkingen, kan de langdurige behandeling bij sommige patiënten onvoldoende blijken te zijn, en bijgevolg het optreden van tardieve dyskinesieën bevorderen (60).

Deze ernstige nevenwerkingen dragen bij tot het gebrek aan compliance, die vaak overschat wordt door de klinici (61).

De nieuwe antipsychotica

De nieuwe geneesmiddelen veroorzaken veel minder extrapyramidale nevenwerkingen dan de oudere. Dit is belangrijk, want één van de belangrijkste redenen van de non compliance is de neiging van het geneesmiddel om aanzienlijke subjectieve last te geven. De patiënten die geen ernstige nevenwerkingen ondervinden, kunnen bijgevolg een betere compliance hebben, wat zich uit in een minder hoog recidiefpercentage.

Een ander mogelijk voordeel van de nieuwe moleculen is hun efficiëntie op de negatieve en de cognitieve symptomen, die duidelijk lijkt gecorreleerd te zijn met de langetermijn-

prognose van de schizofrene patiënten. Zo bijvoorbeeld kon men aantonen dat patiënten die minder negatieve symptomen onder vinden en waarvan de cognitieve functies minder verstoord zijn, beter kunnen deelnemen aan revalidatieprogramma's (58).

Over het algemeen kunnen we besluiten dat de nieuwe antipsychotica een beter en groter werkingsspectrum hebben tegenover de schizofrene psychopathologie, met een aanzienlijk gunstiger veiligheidsprofiel dan dit van de klassieke antipsychotica. Bovendien gaan de subjectieve functionele verbetering en deze van het welzijn gepaard met een afname van de hospitalisatiekosten (62).

Clozapine

De patiënten onder clozapine vertonen minder recidieven en heropnamen dan tijdens het jaar vóór de overschakeling op clozapine (63). De gemiddelde dosissen die gebruikt werden gedurende 6 en 12 maand, waren respectievelijk 435,3mg en 439,4mg per dag. De patiënten die behandeld werden met clozapine, hadden een grotere kans om te reïntegreren in de samenleving na hun ontslag: tijdens het jaar na het ontslag uit het ziekenhuis, was 83% van de patiënten behandeld met clozapine nog steeds niet heropgenomen, tegenover 59% van de patiënten die behandeld werden met de klassieke geneesmiddelen (64). De gemiddelde posologie van clozapine bedroeg 496mg per dag.

Meltzer (65) zag een significante verbetering van de positieve symptomen, van sommige negatieve symptomen, van de levenskwaliteit, van sommige elementen van de cognitieve functie (b.v. het semantisch geheugen), van de extrapyramidale symptomatologie en van de tardieve dyskinesieën. De heropnamen en de familiale belasting waren beduidend afgenomen, wat zich uitte in aanzienlijke besparingen in termen van kosten van de behandeling.

Clozapine is echter geen eerste keuze behandeling, omwille van het probleem van agranulocytose.

Olanzapine

Twee studies (66) toonden aan dat de standaarddosissen van olanzapine (5-15mg/dag) beter is dan placebo bij de behandeling van schizofrenie, en dat een dosis olanzapine van 1mg/dag inefficiënt is. In de eerste studie bedroegen de risico's op recidief na 1 jaar 28,6% met een standaarddosissen olanzapine, tegenover 69,9% met een placebo. In de tweede studie bedroegen de risico's op recidief geschat na één jaar, 19,6% voor een standaarddosissen olanzapine tegenover 45,5% voor een inefficiënte dosis (1mg).

Hamilton et al (67) evalueerden de levenskwaliteit van patiënten die olanzapine kregen (2,5-7,5; 7,5-12,5; 12,5-17,5mg/dag), in vergelijking met placebo of met haloperidol. Door gebruik te maken van de QLS (*Quality of Life Scale*) schaal voor de levenskwaliteit, stelden ze vast dat de totale QLS-score aanzienlijk verbeterd was met de gemiddelde en hoge dosissen van olanzapine, in vergelijking met placebo, terwijl haloperidol geen significante verbetering gaf.

De enige bewezen nevenwerkingen die frequenter waren onder olanzapine dan onder placebo, waren somnolentie (12 à 39%), constipatie (6 à 15%) en gewichtstoename (0 à 12%). De incidentie van anticholinerge nevenwerkingen, zoals constipatie en droge mond, was relatief laag (< 15%), zelfs in een groep die hoge dosissen olanzapine kreeg (68, 69).

In vergelijking met haloperidol, ging olanzapine met beduidend minder motorische nevenwerkingen gepaard, zoals acathisie, dystonie en hypertonie, alsook EPS (68, 70). Daarentegen gaf olanzapine beduidend meer gewichtstoename, droge mond en toegenomen eetlust dan haloperidol (68, 71).

Risperidone

De studie van Csernansky et al (2) vermeldt de resultaten van een dubbelblinde langetermijnstudie die de efficiëntie bestudeerde van risperidone en haloperidol voor de preventie van psychotische recidieven. In deze studie was risperidone beduidend efficiënter dan haloperidol – in termen van verlaging van het risico op recidieven en verlenging van de termijn voor recidieven – bij de stabiele patiënten die leden aan schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis. Bovendien liet de langetermijnbehandeling met risperidone toe om een statistisch grotere verbetering te bekomen van de psychiatrische symptomen, met voor de patiënten een gunstig veiligheidsprofiel op lange termijn. De auteurs besloten dat risperidone in een gemiddelde dosis van 4,88mg/dag efficiënt en veilig was op lange termijn, in vergelijking met haloperidol in een gemiddelde dosis van 11,7mg/dag (2).

In een aantal studies werd de invloed bestudeerd van de onderhoudsbehandeling met risperidone op de levenskwaliteit van de schizofrene patiënten. Risperidone bleek bepaalde betere effecten te hebben op de levenskwaliteit dan haloperidol (72), en kan de kansen op productieve activiteiten verhogen (73). In de studie van Bobes et al (1998), bleek dat de monotherapie met risperidone de SF-26 scores van de levenskwaliteit had verbeterd na 8 maand behandeling, in een groep schizofrene patiënten die voordien behandeld werden met andere neuroleptica, hetzij in monotherapie, hetzij in polytherapie (74).

Franz et al (75) toonden aan dat het farmacologisch profiel van risperidone een basis kan bieden om de betere subjectieve levenskwaliteit te verklaren in vergelijking met de conventionele antipsychotica.

De nieuwe antipsychotica zijn absoluut nog niet in staat om alle problemen op te lossen

die gepaard gaan met de behandeling van schizofrene patiënten. Er werd aangetoond dat een hoog percentage van "expressed emotion" bijvoorbeeld, een negatieve invloed heeft op de evolutie van de schizofrenie, zelfs in geval van een adequate antipsychotische behandeling. Het is dus zeer belangrijk om rekening te houden met de psychosociale bronnen van stress bij de toediening van antipsychotica. Bij sommige patiënten moet de compliance verzekerd worden; men beschikt, behalve in de studies, nog niet over depotformuleringen van de nieuwe antipsychotica.

Duur

De klinici zijn soms terughoudend om een preventieve behandeling in te stellen bij patiënten die een eerste episode van schizofrenie doormaakten, en ze kunnen denken dat het recidiefrisico relatief laag is. Maar placebogecontroleerde studies bij patiënten die een eerste episode doormaakten, suggereren dat deze patiënten blootgesteld zijn aan een recidiefrisico tussen 40% en 60% als ze onbehandeld blijven tijdens het eerste jaar na de initiële episode (36, 76, 77). De opvolging van deze patiënten gedurende 2 à 3 jaar toont een recidiefpercentage van 60 à 90%, en dit cijfer verschilt niet significant in vergelijking met patiënten die vroeger meerdere psychotische episodes doormaakten. De efficiënte preventie van recidieven kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten die een eerste episode doormaken, omdat de breuk of de degradatie van het sociaal functioneren die gepaard gaat met het psychotisch recidief, kan voorkomen of uitgesteld worden.

Patiënten die een eerste episode doormaakten, zouden gedurende minstens 1 à 2 jaar een antipsychotische onderhoudsbehandeling moeten krijgen (59).

Niettemin moet men de patiënten informeren dat, zelfs als ze sinds 2 jaar asymptomatisch

zijn onder antipsychotica, het recidiefrisico steeds kan toenemen in geval van stopzetting van de medicatie. Dit benadrukt het belang van een optimale therapeutische relatie.

De patiënten die meerdere episodes doormaakten, zouden gedurende minstens 5 jaar een antipsychotische onderhoudsbehandeling moeten krijgen; bij patiënten die anteceden ten vertonen van zelfmoordpogingen of die een gewelddadig, agressief gedrag vertonen, moet deze behandeling meer dan 5 jaar, of zelfs levenslang, voortgezet worden (59).

Zelfs als de patiënten gedurende 5 jaar asymptomatisch waren onder antipsychotica, is het recidiefrisico nog steeds ongeveer 70% in het jaar na de stopzetting van de medicamenteuze behandeling.

Ontgoocheling

Ondanks de vele voordelen van de nieuwe antipsychotica, kunnen er nog andere problemen optreden, vooral deze die verband houden met de ontgoocheling. Chronische patiënten kunnen zich, soms plots, bewust

Patiënten die een eerste episode doormaakten, zouden minstens 1 à 2 jaar een antipsychotische onderhoudsbehandeling moeten krijgen (59).

De neuroleptica zijn essentieel in de behandeling waarvan de compliance bevorderd wordt door de efficiëntie van de nieuwe moleculen en hun geringere nevenwerkingen. Er bestaat een brede consensus die sterk de raad geeft om de patiënt na een eerste episode minstens 1 à 2 jaar een antipsychotische onderhoudsbehandeling te geven. Patiënten die meerdere episodes doormaakten, zouden gedurende minstens 5 jaar een antipsychotische onderhoudsbehandeling moeten krijgen. Sommige auteurs zijn echter van mening dat de behandeling nooit mag stopgezet worden.

worden van de verliezen die ze ondergingen. Dit kan leiden tot een pijnlijke gevoel van ontgoocheling of frustratie.

Deze nieuwe dimensie moet meer in acht genomen worden bij de zorgverlening om de revalidatie te verbeteren (78).

Hoe moet men recidieven behandelen?

• Heropname?

Een psychotisch recidief impliceert vaak dat de symptomen van de patiënt een ernst-niveau bereikten dat ondraaglijk was of onmogelijk in alle veiligheid te controleren buiten het kader van een instelling. Daarom zijn de heropnamen een belangrijk aspect in het verloop van de chronische schizofrenie. Vanuit het standpunt van de geestelijke zorgverleners is het nuttig te weten bij welke patiënten het risico op recidief en heropname het grootst is, om aangepaste preventieve maatregelen te kunnen nemen. Patiënten met een hoog risico op heropname zouden verschillende alternatieven kunnen krijgen: hetzij de nieuwe antipsychotica, die duur zijn maar efficiënter en die goed verdragen worden, hetzij de depot neuroleptica met langdurige werking. Bovendien moet men uitgebreide externe psychosociale diensten voorzien (78, 79).

• Aanpak van de familie

Een recidief of een deterioratie van de mentale toestand na een verbetering weegt vaak zwaar op het familiaal evenwicht. Als gevolg van de belasting die de ziekte op lange termijn teweegbrengt, lopen de familieleden een verhoogd risico op depressie, gecompliceerde rouw en echtelijke conflicten. Deze families moeten een vroegtijdige behandeling krijgen bij een recidief, geïnformeerd worden en continu emotioneel begeleid worden, en soms is een gespecialiseerde gezinstherapie nodig (81).

• Farmacologische behandeling

De groep van de nieuwe antipsychotica bleek efficiënt te zijn voor de behandeling van acute exacerbaties van schizofrenie, met name de episodes van de ziekte die gekenmerkt worden door een predominantie van een positieve symptomatologie (wanen, paranoiaïde gedachten, hallucinaties, denkstoornissen). Ze verbeteren bovendien de waakzaamheid en beperken de onvoorspelbare gedragingen (53).

Volgens De Clercq (82), bestaan er twee types combinatietherapie. De eerste is een combinatie van een klassiek neurolepticum (voor de sedatie) en een nieuw antipsychoticum (minder extrapyramidale nevenwerkingen, verbetering van de compliance). De tweede heeft tot doel om te vermijden dat de patiënten lijden aan de ernstige nevenwerkingen van de klassieke antipsychotica, door hen benzodiazepines te geven, om hun acute agitatie te controleren. Men beveelt aan om de benzodiazepines geleidelijk af te bouwen. De sedatie is nodig tijdens de acute agitatie, maar eens deze behandeld is, is de sedatie niet meer wenselijk en stoot ze de latere behandeling (83). Ze interfereert inderdaad met de cognitieve en sociale functie van de patiënten en is een hinderpaal voor hun sociale reïntegratie (84).

Clozapine

Dit nieuw antipsychoticum werkt tegelijk in op de positieve en de negatieve symptomen van de schizofrenie, terwijl het gepaard gaat met een uiterst lage incidentie van extrapyramidale nevenwerkingen.

Verschillende vergelijkende studies op korte termijn bij patiënten die leden aan schizofrenie met een vooral acute symptomatologie, toonden aan dat clozapine een vergelijkbare, of in sommige opzichten, betere therapeutische efficiëntie heeft dan

perfenazine, levomepromazine, haloperidol en chloorpromazine (85).

Olanzapine

In 1997 herbekeken Fulton & Goa de therapeutische efficiëntie van olanzapine bij de behandeling van schizofrenie. Ze besloten dat olanzapine in dosissen $\geq 7,5$ mg/dag beter is dan placebo. In twee studies, verminderde de behandeling met olanzapine 2,5 à 17,5mg/dag de totale BPRS-scores met respectievelijk 16 en 39%, versus 0,5 en 8% voor placebo (68).

Tran et al (1999) stelden vast dat de patiënten die behandeld werden met olanzapine, een statistisch significant grotere verbetering kwamen dan deze die waargenomen werd bij de patiënten die behandeld werden met haloperidol, voor de globale parameters van de efficiëntie, inclusief de klinische respons (87).

Risperidone

Verschillende onderzoekers besloten dat risperidone efficiënt is voor de behandeling van de acute exacerbaties van de schizofrenie (88; overzicht door De Clercq, 89). Heinrich et al (1994) bijvoorbeeld stelden vast dat risperidone 4mg een globale goede tolerantie biedt, zelfs tijdens de eerste dagen van de behandeling (90).

Currier & Simpson (2000) stelden vast dat de orale toediening van risperidone en van lorazepam even efficiënt is als haloperidol IM en lorazepam om bij de meeste patiënten de psychotische agitatie te controleren. Een orale behandeling kan veiliger en even efficiënt zijn in de dagelijkse praktijk bij een aanzienlijke subgroep van patiënten. Maar een orale behandeling is afhankelijk van de aanvaarding van het geneesmiddel door de patiënt (91).

De resultaten van Rùther & Klauder (1997) suggereren dat risperidone gunstig is en

goed getolereerd wordt bij de sterkst geagiteerde patiënten met schizofrenie. Een subanalyse van sterk geagiteerde patiënten met aanzienlijke positieve symptomen, toont aan dat risperidone efficiënt is bij deze patiënten (92).

Conclusie

Na een eerste episode van psychose, is het risico op een later recidief hoog; het bedraagt 81,9% na een follow-up gedurende 5 jaar in een recente studie (11). Er bestaan sommige factoren, zoals angst, isolatie, depressieve symptomen en prepsychotische gedachten die een psychotische episode aankondigen. Gezien de desastreuze gevolgen voor de patiënt en zijn omgeving, en gezien de impact van de psychotische recidieven voor de samenleving, is het belangrijk te zoeken naar efficiënte preventiestrategieën. Men moet ervoor zorgen dat patiënten die een eerste psychotische episode doormaken, alsook hun families, adequate voorlichting en ondersteuning krijgen.

De psychosociale interventies lijken bijzonder belangrijk te zijn bij schizofrene patiënten. De gezinstherapie, het aanleren van sociale vaardigheden en de individuele psychotherapie zijn efficiënt om het recidiefpercentage te verlagen. Maar een onderhoudsbehandeling met antipsychotica is absoluut noodzakelijk.

De klassieke neuroleptica zijn efficiënt om recidieven te voorkomen bij patiënten waarbij de ziekte gestabiliseerd is, maar hun nevenwerkingen dragen bij tot een slechte compliance, wat hun praktisch nut beperkt. De nieuwe antipsychotica lijken aanzienlijke voordelen te hebben om de recidieven van schizofrenie te voorkomen. Hun geringere nevenwerkingen versterken de compliance en laten de clinici toe om de

patiënten te behandelen met een optimale dosis. Bovendien bleken de nieuwe antipsychotica ook efficiënt te zijn om de eigenlijke schizofrene exacerbatie te controleren.

Vragen die men zich moet stellen bij de keuze van de behandeling bij een patiënt die een acuut recidief van schizofrenie doormaakt.

- Evaluatie van de vroegere behandeling:
 - efficiëntie,
 - tolerantie,
 - doseringen,
 - duur.
- Evaluatie van de beschikbare en mobiliseerbare hulpmiddelen in de omgeving.
- Deelname van de patiënt aan zijn behandeling.
- Morbide inzicht in de ziekte.
- Beschikbare zorginfrastructuur.
- Directe (agitatie, gevaarlijkheid) of indirecte (cognitieve symptomen) doelsymptomen.
- Ervaring van de voorschrijver van geneesmiddelen.

Referenties

1. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five year follow-up in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine* 1989; Monograph Supplement 15.
2. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2002;346(1):16-22.
3. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: What could have been prevented? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:231-35.
4. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis: I: Relapse rates after 1 year. *American Journal of Psychiatry* 1985;143(9):1155-8.
5. Johnstone ES, et al. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia: I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *British Journal of Psychiatry* 1986;148:115-20.
6. Jones PB, Bebbington P, Foerster A, et al. Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:65-71.
7. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, et al. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1992;149:1183-8.
8. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17(2):325-51.
9. Hogarty G, Anderson C, Reiss D, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: One year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:633-42.
10. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24(1):75-85.
11. Robinson D, Woerner MG, Alvir JMJ, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:241-7.
12. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, Carter M. Family psychoeducation, social skills training and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia, II Two year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:340-341.
13. World Health Organisation. *The International Pilot Study of Schizophrenia*. Chichester: Wiley; 1979.
14. Andreasen NC. Assessment issues and the cost of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17(3):475-81.
15. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24(4):519-27.
16. Docherty JP, van Kammen DP, Siris SG, et al. Stages of onset of schizophrenic psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1978;135(4):420-6.
17. Herz ML, Melville C. Relapse in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1980;137:801-5.
18. Birchwood M, Smith J, Macmillan F, et al. Predicting relapse in schizophrenia: The development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychological Medicine* 1989;19:649-56.
19. Jorgensen P. Early signs of psychotic relapse in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:327-30.
20. Birchwood M. Psychological and social treatments: course and outcome. *Current Opinion in Psychiatry* 1999;12:61-6.
21. Birchwood M. Early intervention in psychotic relapse: cognitive approaches to detection and management. *Behavior Change* 1995;12:2-9.
22. Donlan PT, Blacker KH. Clinical recognition of early schizophrenic decompensation. *Disorders of the Nervous System* 1975;36:323-30.
23. McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology* 1961;34:103-16.
24. Bowers MB Jr. Pathogenesis of acute schizophrenic psychosis - an experimental approach. *Archives of General Psychiatry* 1968;19:348-55.
25. Freedman B, Chapman LJ. Early subjective experience in schizophrenic episodes. *Journal of Abnormal Psychology* 1973;82(1):45-54.
26. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1966;112:225-51.
27. Cameron DE. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938;95:567-78.
28. Stein WJ. The sense of becoming psychotic. *Psychiatry* 1967;30:262-75.
29. Birchwood M, Macmillan F, Smith J. Early intervention. Birchwood M, Tarrier N, editors. *Innovations in the psychological management of schizophrenia*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 1992. p. 115-45.
30. Spencer E, Murray E, Plaistow J. Relapse prevention in early psychosis. Birchwood M, Fowler D, Jackson C, editors. *Early intervention in psychosis*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2000. p. 236-60.
31. Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM, Bhatia SC, Haffke EA. Relapse in schizophrenia: Is there a relationship to substance abuse? *Schizophrenia Research* 1996;20:153-6.
32. Ayuso-Gutiérrez JL, Del Río Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;28:199-206.
33. Amador XF, Strauss DH. Poor insight in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 1993;64:305-18.
34. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17:113-32.
35. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:826-36.
36. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Naya D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine versus placebo in patients with remitted acute first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:70-3.
37. Fleischhacker W. De behandeling van schizofrenie: medicatie versus psychosociale behandeling. Peuskens J, De Clercq M, editors. *Schizofrene stoornissen*. Gent, Belgium: Academia Press; 1999. p. 257-60.
38. Burns T. De basis van de behandeling van schizofrenie is de psychosociale ondersteuning. Peuskens J, De Clercq M, editors. *Schizofrene stoornissen*. Gent, Belgium: Academia Press; 1999. p. 261-68.
39. Heinrichs DW, Cohen BP, Carpenter WT. Early insight and the management of schizophrenic decompensation. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1985;173:133-8.
40. Jackson HJ, Edwards J. Social networks and social support in schizophrenia: correlates and assessment. Kavanagh DJ, editor. *Schizophrenia: An overview and Practical Handbook*. London: Chapman & Hall; 1992.
41. Peuskens J, De Clercq M. *Schizofrene stoornissen*. Gent: Academia Press; 1998.
42. Kuipers E, Raune D. The early development of expressed emotion and burden in the families of first-onset psychosis. Birchwood D, Jackson C, editors. *Early intervention in psychosis*. John Wiley & Sons Ltd; 2000. p. 128-40.
43. Kavanagh DJ. Recent developments in Expressed Emotion and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:601-20.
44. Kuipers L. The measurement of expressed emotion: its influence on research and clinical practice. *International Review of Psychiatry* 1994;6:187-99.
45. Bebbington PE, Kuipers L. The predictive utility of Expressed Emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychological Medicine* 1994;24:707-18.
46. Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Eberlein-Vries R, Sturgeon D. A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry* 1982;141:121-34.
47. Elkaim M. *Formations et pratiques en thérapie familiale*. Paris: ESF; 1997.
48. Ausloos G. *Competentie van families*. Leuven: Garant; 2000.
49. Norman RMG, Townsend LA. Cognitive-behavioral therapy for psychosis: a status report. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999;44:245-52.
50. Liberman R, Mueser K, Wallace C, et al. Training skills in the severely psychiatrically disabled: Learning coping and competence. *Schizophrenia Bulletin* 1986;12:631-47.
51. Benton M, Schroeder H. Social skills training with schizophrenics: A meta-analytic evaluation. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:741-7.
52. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. *Am J of Psychiatry* 1997;154:4:1-49.
53. Hirsch SR, McPhillips M. De rol van behandeling met antipsychotica na een acute episode van schizofrenie. Peuskens J, De Clercq M, editors. *Schizofrene stoornissen*. Gent, Belgium: Academia Press; 1999. p. 245-54.
54. Lindström E, Eriksson B, Høllgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics* 1995;17(3):402-12.
55. Peuskens J. Proper psychosocial rehabilitation of stabilized patients with schizophrenia: The role of new therapies. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:7-12.
56. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1975;132:1237-45.

57. Marder SR. Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophrenia Research* 1999;35(suppl):S87-S92.
58. Kane JM. Treatment programme and long-term outcome in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990;Suppl 82:151-7.
59. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, et al. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. Kissling W, editor. *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1991. p. 155-63.
60. Casey DE, Keepers GA. Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Curr Trends* 1988:74-93.
61. Hayes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in health care*. Baltimore, MD: John Hopkins University Press; 1979.
62. Tunis SL, Johnstone BM, Gibson PJ, Loosbrock DL, Dulisse BK. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(19):38-45.
63. Breier A, Buchanan R, Irish D, Carpenter WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hospital and Community Psychiatry*. 1993;44(12):1145-9.
64. Essock SM, et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals. *Psychopharmacological Bulletin* 1996;32:683-97.
65. Meltzer HY. New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 1992.
66. Dellva MA, Tran P, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Standard olanzapine versus placebo and ineffective dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 1997;48:1571-7.
67. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Tollefson G, Edgell ET. Costs of olanzapine treatment compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomized clinical trial. *American Psychiatric Association* 1998.
68. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996a;14(2):111-23.
69. Beasley Jr CM, Sanger T, Satterlee W, et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996b;124:159-67.
70. Tran P, Beasley C, Tollefson G, et al. Acute and long-term results of the dose ranging double-blind olanzapine trial. Presented at the 20th Congress of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP). 1996b.
71. Tran P, Beasley C, Street J, et al. Olanzapine versus haloperidol: acute results of the North American double-blind olanzapine trial. Presented at the 20th CINP. 1996a.
72. Arnould B, Lehman AF, Ingham M, Breand S, Grogg A, Duchesne I. The impact of antipsychotic treatment on the quality of life of stable patients with schizophrenia. Presented at the annual meeting of the ACNP. 2001.
73. Grogg A, Bolge SC, Mahmoud R. The association of antipsychotic medication use with productive activity among schizophrenia patients. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, New Orleans, LA. 2001.
74. Bobes J, Gutiérrez M, Gibert J, González MP, Herraiz L, Fernández A. Quality of life in schizophrenia: long-term follow-up in 362 chronic Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 1998;13:158-63.
75. Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 1997;170(5):422-5.
76. Müller P. *Zur rezidivprophylaxe schizophrener psychosen*. Stuttgart: Enke; 1982.
77. Crow TJ, McMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia: II. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *British Journal of Psychiatry* 1986;148:120-7.
78. Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57(11):53-60.
79. Essock SM, Kontos N. Implementing assertive community treatment teams. *Psychiatric Services* 1995;46:679-83.
80. Glazer WM, Ereshefsky L. A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in 'revolving door' schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:337-45.
81. Gleeson J, Jackson HJ, Stavelly H, Burnett P. Family intervention in early psychosis. McGorry PD, Jackson HJ, editors. *The recognition and management of early psychosis*. Cambridge, UK: University Press; 1999. p. 376-406.
82. De Clercq M. De psychofarmacologische benadering van acute schizofrene stoornissen. *Neuron* 1999;4(6):168-71.
83. De Nayer A. Een goed gebruik van de sedatie bij schizofrenie. *Neuron* 1998;3(1).
84. Levy RH. Sedation in Acute and Chronic Agitation. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):1525-1595.
85. Fitton A, Heel RC. Clozapine. A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1997;40(5):722-47.
86. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychosis. *Drugs* 1997;53(2):281-98.
87. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychosis. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:499-505.
88. Gribomont B. Risperdal treatment of acute exacerbations in schizophrenic patients. Presented at the 22nd CINP Congress, Brussels, Belgium. 2000.
89. De Clercq M, Constant E, Luts A. Intérêt de la risperidone dans le traitement des rechutes aiguës et switch des neuroleptiques classiques. *Acta Psychiatrica Belgica* 1998;Suppl.11:91-8.
90. Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Hruschka H. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1994;18:129-37.
91. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate versus intramuscular haloperidol for control of psychotic agitation. Presented at the 22nd CINP Congress, Brussels, Belgium. 2000.
92. Rütther E, Klauder C, Rettig KA. German postmarketing study of risperidone treatment in hospitalized patients with an acute exacerbation of chronic schizophrenia. Presented at the 10th ECNP, Glasgow, Scotland. 1997.

The work of the Belgian Discussion Board on Efficacy of Antipsychotic Treatment is supported
by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.