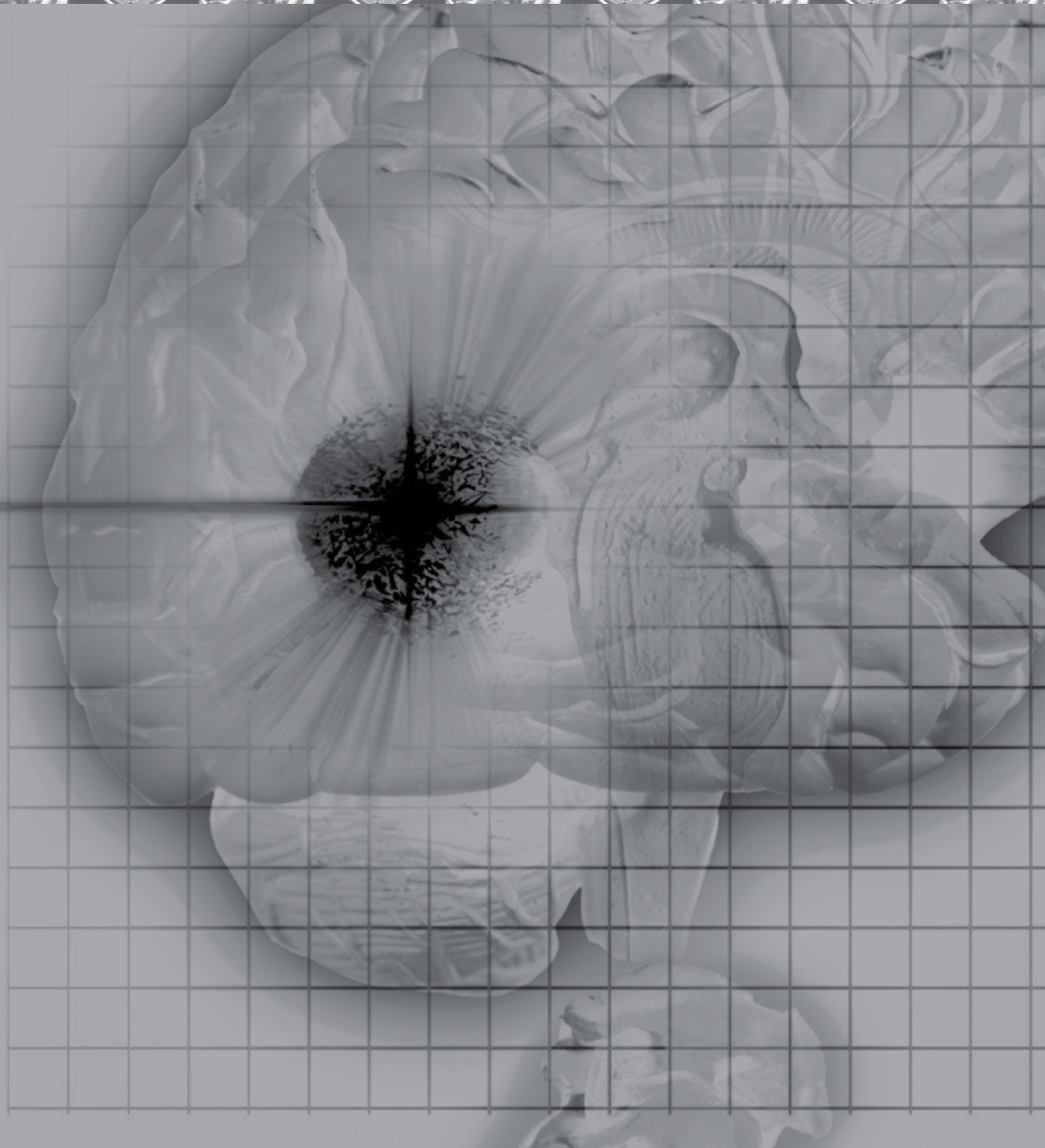
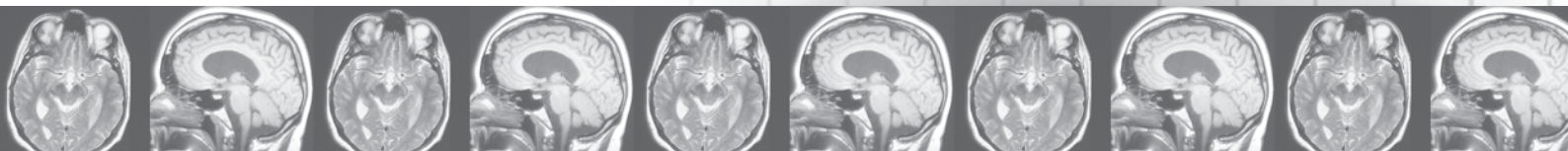


Therapieresistente schizofrenie

De Nayer A, Masson A, Domken MA, Floris M, Mallet L, Pirson O, Stillemans E, Delatte B, Gillain B, Detraux J
Belgian Discussion Board on Antipsychotic Treatment (BDBAPT)



Inhoudstafel

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | Inleiding | 4 |
| 2. | Definitie en prevalentie | 4 |
| 2.1. | Een voorbeeld van resistentie zoals beschreven bij niet-psychiatrische aandoeningen: resistentie in de medische bacteriologie | 4 |
| 2.2. | Definitie | 5 |
| 2.2.1. | Resistentie | 5 |
| 2.2.2. | Respons | 6 |
| 2.3. | Prevalentie | 7 |
| 3. | Resistentie: identificatie van de factoren die de werkzaamheid van de antipsychotische behandeling verhinderen | 8 |
| 3.1. | Klinische factoren | 8 |
| 3.2. | Biologische en anatomische factoren | 8 |
| 3.2.1. | Biologische factoren | 9 |
| 3.2.1.1. | Farmacokinetische aspecten | 10 |
| 3.2.1.2. | Farmacodynamische aspecten | 11 |
| | <i>De genen van het dopaminerge systeem</i> | 11 |
| | <i>De genen van het serotoninerge systeem</i> | 11 |
| | <i>De andere systemen die betrokken zijn bij de farmacodynamiek</i> | 12 |
| 3.2.2. | Anatomische factoren | 12 |
| 3.2.2.1. | Structurele hersenafwijkingen en respons op de behandeling | 12 |
| 3.2.2.2. | Neurodegeneratieve mechanismen | 12 |
| 3.2.2.3. | Dopaminerge sensibilisering | 13 |
| 4. | Antipsychotica in de behandeling van TRS | 13 |
| 4.1. | Klassieke neuroleptica | 13 |
| 4.2. | Antipsychotica van de tweede generatie | 13 |
| 5. | Polymedicatie bij resistente patiënten: clozapine in combinatie met verschillende antipsychotica in de behandeling van resistente schizofrenie | 16 |
| 6. | Comedicatie bij resistente patiënten | 17 |
| 7. | Aanbevelingen | 17 |
| 8. | Discussie | 18 |

1. Inleiding

Resistentie tegen de behandeling komt vaak voor bij schizofrenie en is nog steeds een probleem voor de volksgezondheid (1-3). Er bestaan vormen die van bij het begin resistent zijn (4,5), maar de resistentie kan ook progressief of verworven zijn (6).

Het begrip 'resistente schizofrenie' is reeds vaker het onderwerp van discussie geweest. Het wordt meestal gedefinieerd als 'geen of een ontoereikende verbetering van de psychopathologie en/of de doelsymptomen (= onvolledige respons)', ondanks een biologische behandeling in de aanbevolen doses gedurende verschillende weken. De definitie van resistentie impliceert bovendien het gebruik van ten minste twee antipsychotica uit twee verschillende chemische klassen, waarvan er minstens één een antipsychoticum van de tweede generatie (SGA) moet zijn (7-10). Er bestaat echter geen duidelijke consensus over de criteria voor een onvolledige respons. Dit kan de variaties in het aantal patiënten verklaren, dat beschouwd wordt als responder/non-responder.

Bij een patiënt die nooit gereageerd heeft op de behandeling, spreken we over primaire resistentie. Bij een patiënt die wel ooit op de behandeling reageerde, spreken we over secundaire resistentie. Resistentie kan dus onmiddellijk optreden, of zich pas na verloop van tijd ontwikkelen.

De antipsychotische behandeling kan om uiteenlopende redenen gedeeltelijk of volledig ondoeltreffend zijn. In de literatuur worden verschillende elementen aangehaald: een suboptimale dosering (8, 10), herhaaldelijke en langdurige recidieven (11, 12), middelenmisbruik (8, 10) en neurobiologische factoren (bijv. morfologische hersenafwijkingen), omgevingsfactoren (bijv. schadelijke familiale sfeer, sterke expressie van emoties) of farmacodynamische factoren (10). In dit artikel zullen we het vooral hebben over de farmacologische en symptomatische aspecten, en ons dus beperken tot resistentie tegen de biologische behandeling.

Tabel 1: NL, SGA en hun chemische structuur (21).

| Chemische structuur | Antipsychoticum |
|-------------------------|-----------------|
| Fenothiazines | Chloorpromazine |
| Thioxanthenen | Thiothixeen |
| Butyrofenonen | Haloperidol |
| Difenylbutylpiperidines | Pimozide |
| Dibenzodiazepines | Clozapine |
| Thiënobenzodiazepines | Olanzapine |
| Dibenzoxazepines | Loxapine |
| Indolen | Ziprasidone |
| Benzisoxazolen | Risperidon |
| Benzamiden | Amisulpride |
| Fenylpiperazines | Aripiprazol |

2. Definitie en prevalentie

2.1. Een voorbeeld van resistentie zoals beschreven bij niet-psychiatrische aandoeningen: resistentie in de medische bacteriologie

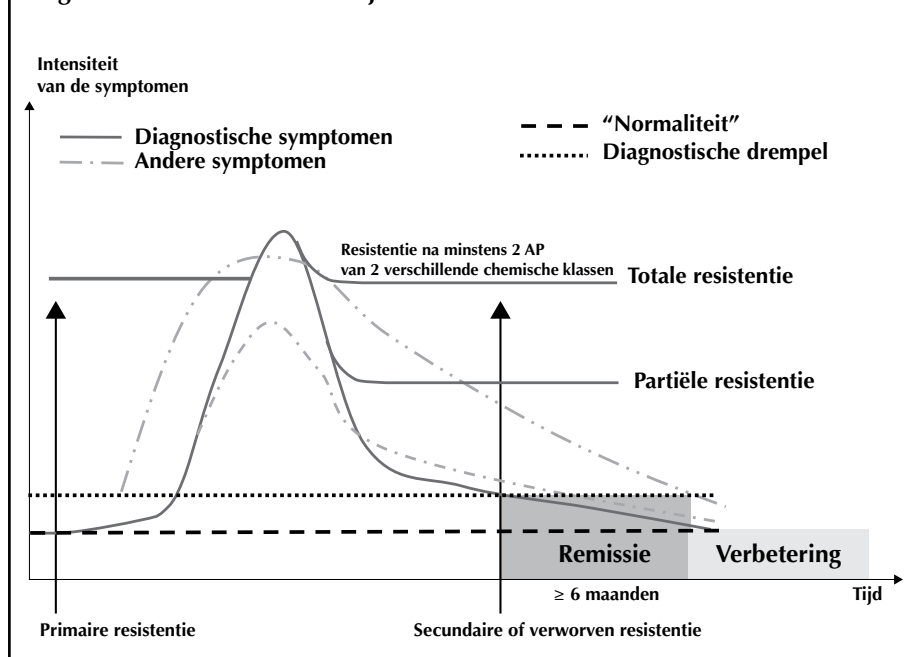
Een definitie voor 'bacteriële resistentie' formuleren, blijkt bij lezing van de me-

dische literatuur al gauw een moeilijke klus te zijn. Tot op vandaag bestaat er geen eenduidige definitie van 'resistentie' in de medische bacteriologie. Dat gebrek aan eenduidigheid is één van de elementen die de interpretatieproblemen van klinische studies in de medische bacteriologie kunnen verklaren.

Tabel 2: Equivalente dosis (mg/dag) van SGA volgens het advies van experts, met chloorpromazine 600mg als comparator (22).

| Antipsychoticum | Equivalente dosis (mg/dag) van SGA met chloorpromazine 600mg als comparator |
|-----------------|---|
| Amisulpride | 700 |
| Aripiprazol | 30 |
| Clozapine | 400 |
| Olanzapine | 20 |
| Paliperidon | 9 |
| Quetiapine | 750 |
| Risperidon | 6 |
| Sertindole | 20 |
| Sulpiride | 800 |
| Ziprasidone | 160 |

Figuur 1: Resistentiemodel bij schizofrenie.



Recent, tijdens een bijeenkomst van specialisten, geraakten onderzoekers het eens over de definitie van multiresistentie (*multidrug-resistant bacteria*) als 'de verwerving van een resistentiemechanisme tegen ten minste drie antimicrobiële klassen'. Extensieve resistentie (*extensively drug-resistant bacteria*) werd gedefinieerd als 'de verwerving van resistentie tegen alle klassen van antibiotica met uitzondering van één of twee', en volledige resistentie (*pan-drug-resistant bacteria*) als 'resistentie tegen alle klassen van antibiotica' (13).

2.2. Definitie

2.2.1. Resistentie

In de jaren zeventig van de vorige eeuw werd resistentie tegen behandelingen gedefinieerd aan de hand van de frequentie en/of het chronisch worden van hospitalisatie bij patiënten met schizofrenie (14). Aangezien chronische hospitalisatie echter ook kan optreden bij minder ernstige psychotische symptomen; is het bijgevolg geen betrouwbare indicatie voor een slechte respons op antipsychotica (10, 15).

Ondanks het feit dat resistentie frequent voorkomt, was de definitie ervan (maar ook de definitie van respons, zie verder) tot voor kort onnauwkeurig. Volgens de schrijvers van dit artikel moet er rekening gehouden worden met een aantal parameters als we het hebben over resistentie.

- Ten eerste moet men in de definitie van resistentie rekening houden met de evolutie van de stoornis op lange termijn. Resistentie tegen een onderhoudsbehandeling kan namelijk gekenmerkt worden door een gebrek aan respons op antipsychotica vanaf de eerste psychotische decompensatie. Ze kan echter ook later ontstaan bij een patiënt die aanvankelijk wel reageerde op geneesmiddelen. Bij een patiënt die nooit gereageerd heeft op de behandeling, spreken we over primaire resistentie. Bij een patiënt die ooit wel op de behandeling reageerde, spreken we over secundaire of verworven resistentie. Hier kunnen we ons de vraag stellen of dit verschil dezelfde problematiek betreft, dan wel een andere pathofysiologie (bijv. primair = genetische problematiek?; secundair = neurodegeneratieve pathofysiologie?, dopaminerge overgevoeligheid?) (**Figuur 1**).
- In de klinische praktijk worden we vaak geconfronteerd met het probleem van 'valse resistentie', als gevolg van een onregelmatig ingenomen behandeling, volledige of gedeeltelijke stopzetting van de behandeling (= *non-adherence*) of farmacokinetische factoren. Bovendien zal een aantal patiënten de behandeling onderbreken, omdat deze niet verdragen wordt

(intolerantie). In de literatuur over 'resistente depressie'* (16) wordt het begrip 'pseudoresistentie' voorbehouden voor dergelijke gevallen van intolerantie voor een adequate therapeutische poging (17). We moeten dus een onderscheid maken tussen 'echte resistentie' en 'pseudo- of valse resistentie' en eerst de rol van *non-adherence*, intolerantie, farmacokinetische factoren evalueren... Pas nadien kunnen we spreken over resistentie tegen de medicatie.

- Het begrip 'resistentie' bij schizofrenie is een kwantitatieve variabele, d.w.z. een variabele die weergegeven wordt in hoeveelheden, een variabele die uitgedrukt wordt in waarden. Bij schizofrenie spreekt men namelijk van resistentie tegen de antipsychotische behandeling als **x aantal antipsychotische behandelingen falen**.

Kane et al. (18) stelden als eersten een nauwkeurige definitie van 'therapie-resistentie' voor. De criteria van Kane werden opgesteld naar aanleiding van een referentiestudie naar clozapine (9, 15, 18-20): falen van ten minste drie klassieke neuroleptica (NL) (behorende tot minstens twee verschillende chemische klassen), waarvan elk neurolepticum toegediend werd gedurende ten minste zes weken in de voorbije vijf jaar, in dagelijkse doses van minimaal 1.000mg chloorpromazine-equivalent. Net als in de medische bacteriologie impliceert deze definitie van resistentie ook verschillende chemische klassen. In de psychiatrische farmacopee wordt een onderscheid gemaakt tussen verschillende klassen van antipsychotica op basis van hun chemische structuur (**Tabel 1**).

In de praktijk wordt gesproken van resistentie wanneer een 'goed uitgevoerde' geneesmiddelenbehandeling met ten minste twee antipsychotica uit twee verschillende chemische klassen, in een 'adequate dosis' en gedurende minstens 6 weken, faalt.

De definitie van Kane et al. valt het best samen met het begrip 'multiresistentie' in de medische bacteriologie, wat wij 'volledige resistentie' willen noemen (**Figuur 1**).

Volgens recente reviews van Suzuki et al. (19, 20) wordt therapieresistente schizofrenie (TRS) in de meeste studies gedefinieerd als 'geen of een ontoereikende verbetering van de positieve symptomen na toediening van één tot drie antipsychotische behandelingen, waarvan elke behandeling toegediend wordt in therapeutische doses van 400-1.000mg/dag chloorpromazine-equivalent, en dit gedurende $\geq 4-6$ weken'. Deze onderzoekers stelden zelf de volgende definitie voor: 'falen van ten minste twee verschillende antipsychotica, toegediend in een dagelijkse dosis van minstens 600mg chloorpromazine-equivalent gedurende minimaal 6 opeenvolgende weken'. In deze definitie merken we op dat de toereikende dagelijkse equivalente doses chloorpromazine zijn verlaagd tot 600mg (in plaats van 1.000mg zoals in de definitie van Kane) om te kunnen besluiten tot het falen van een middel. In tabel 2 wordt de equivalente dosis (mg/dag) van de verschillende SGA weergegeven, met chloorpromazine 600mg als comparator, op basis van het advies van experts volgens een studie van Gardner et al. (22).

- Een laatste probleem op het vlak van de definitie schuilt in het feit dat de meeste patiënten met schizofrenie behandeld worden met geneesmiddelencombinaties.

In de definitie van resistentie moet dus ook rekening gehouden worden met het element 'falen van één of meer combinaties die normaal effect hebben bij schizofrenie'.

2.2.2. Respons

De respons is een ordinale kwalitatieve variabele, d.w.z. een variabele die weergegeven wordt met kwaliteiten en die uitgedrukt wordt in modaliteiten die een volgorde bevatten: de respons van de patiënt op de antipsychotische behandeling kan volledig, gedeeltelijk of afwezig zijn. Het begrip 'respons' bevat echter ook continue kwantitatieve criteria. Zo vertaalt een gebrek aan respons zich, volgens de definitie van Kane et al. (18), in de afwezigheid van een beduidende symptomatische verbetering, inclusief:

- totale scores behaald op de BPRS-schaal (*Brief Psychiatric Rating Scale*) ≥ 45 ;
- scores ≥ 4 op ten minste twee onderdelen op de BPRS-schaal: conceptuele desorganisatie, wantrouwen, vreemde gedachten en hallucinatoire gedragingen;
- scores behaald op de CGI (*Clinical Global Impression*) ≥ 4 .

In de meeste studies wordt een daling met minimaal 20% van de totale score op de BPRS of de PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) als respons-criterium gehanteerd (20).

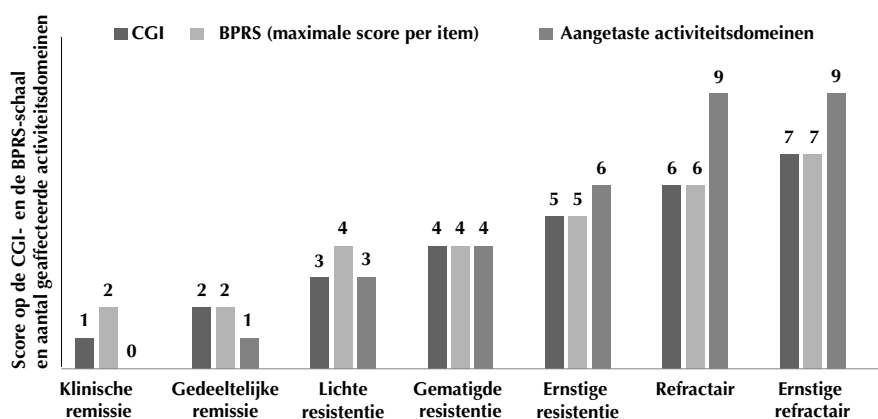
Het aanhouden van positieve symptomen, ondanks de toediening van antipsychotica in werkzame doses, werd in het verleden vaak gebruikt als criterium

voor een onvolledige respons. Deze benadering onderschat echter het belang van de andere symptomen van schizofrenie. In die optiek kunnen er bepaalde kritieken geformuleerd worden tegen een definitie zoals die van Kane et al. In de door deze onderzoekers geformuleerde evaluatiecriteria voor een gebrek aan respons op antipsychotica wordt het belang van de psychotische symptomen (in het bijzonder de positieve symptomen) overschat en wordt er geen rekening gehouden met de andere dimensies van de ziekte. Men dient dus rekening te houden met andere parameters dan diegene die gebaseerd zijn op de positieve symptomen. In het kader van een multidimensionale evaluatie van resistente schizofrenie moet dus rekening gehouden worden met niet alleen de positieve symptomen, maar ook met de persisterende negatieve symptomen, de cognitieve disfuncties, het bizarre gedrag, de affectieve symptomen of recurrenente zelfmoordgedachten, de beroepsmatige of sociale functionele deficiënties en een lage levenskwaliteit (19, 20). May et al. (23) beschouwen een gebrek aan respons op antipsychotica als het aanhouden van psychotische symptomen, die aanleiding geven tot een onvermogen om te functioneren en/of gedragsstoornissen bij patiënten met schizofrenie – ondanks in werkzame doses toegediende farmacologische en psychosociale behandelingen. Hier houden de auteurs rekening met de psychotische symptomen en met de kwaliteit van het functioneren (vooral het sociale functioneren), alsook met het gedrag. Ze stellen een schaal van 6 niveaus voor, gaande van niveau 1 (volledige remissie op 1 week) tot niveau 6 (volledige afwezigheid van respons na behandeling van 6 maanden in het ziekenhuis) (14). Brenner et al. (24) stellen een schaal van 7 niveaus voor, geïnspireerd op de BPRS-schaal, de CGI en een schaal voor de evaluatie van het sociale functioneren (*Living Skill Survey*), om de resistentie te evalueren, vertrekkende van niveau 1 (klinische remissie) tot niveau 7 (zwaar refractair) (**Figuur 2**).

Volgens Suzuki et al. (19) moet de respons op de behandeling gedefinieerd worden als:

- een score van 1 (zeer sterk verbeterd) of 2 (sterk verbeterd) op de

Figuur 2: Resistentiegraad in functie van de CGI, de BPRS en het sociale en beroepsmatige functioneren.



Tabel 3: Respons op antipsychotische behandelingen bij patiënten met een eerste psychotische episode (25-34).

| Referentie | Definitie | Respons |
|-------------------------------|---|--|
| Agid et al. (2013) | Een score van 1 (zeer sterk verbeterd) of 2 (sterk verbeterd) op de CGI-schaal en/of een score van 6 of minder op de BPRS-schaal <i>Thought Disorder</i> (conceptuele desorganisatie, wantrouwen, ongewone gedachten en hallucinatoire gedragingen) | 74,5% |
| Agid et al. (2011) | Een score van 1 (zeer sterk verbeterd) of 2 (sterk verbeterd) op de CGI-schaal en/of een score van 6 of minder op de BPRS-schaal <i>Thought Disorder</i> (conceptuele desorganisatie, wantrouwen, ongewone gedachten en hallucinatoire gedragingen) | 75,4% (OLZ = 82,1%; RIS = 66,3%) |
| Stauffer et al. (2011) | Snelle respons = een daling met ten minste 26,2% van de totale score op de PANSS (week 2) Late respons = een daling met ten minste 40% van de totale score op de PANSS (week 12) | 43,1% |
| Derks et al. (2010) | Een daling met ten minste 50% van de totale score op de BPRS | 65,2% (RIS 2mg/dag), 80,8% (RIS 4mg/dag) |
| Schennach-Wolff et al. (2010) | Een daling met ten minste 40% van de totale score op de PANSS | 63% (week 8) |
| Boter et al. (2009) | ≥ 50% respons in 12 maanden respons = (PANSS-baseline – 30) – (PANSS-follow-up – 30) × 100 / (PANSS-baseline – 30) | 37% (HAL), 67% (AMI), 67% (OLZ), 46% (QUE), 56% (ZIPRA) |
| Crespo-Facorro et al. (2006) | Een daling met ten minste 40% van de totale score op de BPRS | 57,1% (HAL), 52,5% (RIS), 63,6% (OLZ) |
| Emsley et al. (2006a) | Een daling met ten minste 20% van de PANSS-score | 70% |
| Emsley et al. (2006b) | Een daling met ten minste 20% van de PANSS-score | 77% (23,3% week 1, 23,3% week 2, 18,5% week 3, 12,5% week 4) |
| Perkins et al. (2004) | Een score van ≤ 2 op de items P1, P2, P3, P5 en P6 van de PANSS en een score van ≤ 3 op de schaal CGI-Ernst gedurende 4 opeenvolgende weken | 74% (korte DUP), 51% (lange DUP) |

AMI = Amisulpride; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; DUP = Duration of Untreated Psychosis; HAL = Haloperidol; OLZ = Olanzapine; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; QUE = Quetiapine; RIS = Risperidon; ZIPRA = Ziprasidone

CGI-schaal of een verbetering met minimaal 20 punten op de FACT-

Voor de evaluatie van de respons moeten niet enkel rekening houden met de positieve symptomen, maar ook met de negatieve symptomen, de cognitieve disfuncties, de deficiënties in het professionele en sociale functioneren, en de levenskwaliteit.

Sz-schaal (*Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia*) of GAF;

- of een daling met ten minste 20% van de score op de BPRS of de PANSS.

2.3. Prevalentie

Het aantal resistente patiënten is moeilijk te schatten, dit vanwege de aanzienlijke variatie in de resultaten. Volgens de

review van Suzuki et al. (20) schommelt het responspercentage, naargelang de criteria die gehanteerd worden voor resistente schizofrenie, tussen 0% en 76%. In functie van de gehanteerde definities, vertoont ongeveer 10 tot 30% van de schizofreniepatiënten, voor alle episodes samen, weinig of geen respons op antipsychotische behandelingen, en vertoont nog eens tot 30% enkel een gedeeltelijke respons. Dit laatste betekent dat ze, hoewel ze een verbete-

ring van de psychopathologie vertonen, last blijven hebben van hallucinaties en/of waanideeën van matige tot ernstige intensiteit (10). Het gebruik van bredere criteria om een gebrek aan respons te definiëren, waaronder het functioneringsniveau, leidt tot een prevalentie van 55 tot 65% bij patiënten die behandeld worden met SGA. Deze cijfers zullen waarschijnlijk nog hoger zijn indien ook de cognitieve deficiënties en de levenskwaliteit in aanmerking worden genomen (10). Tabel 3 geeft een overzicht van de prevalentie van resistentie bij patiënten die een eerste psychotische episode doormaken.

3. Resistentie: identificatie van de factoren die de werkzaamheid van de antipsychotische behandeling verhinderen

3.1. Klinische factoren

De ontdekking van betrouwbare aanwijzingen voor een respons op de behandeling zou een waardevolle hulp zijn voor artsen in de dagelijkse praktijk. Vooreerst kan een antipsychotische behandeling gedeeltelijk of volledig ondoeltreffend zijn bij de toediening van een suboptimale dosis, als gevolg van een inadequaat voorschrift (8, 10), een (minstens gedeeltelijk) gebrek aan therapietrouw (8, 10), een te korte behandelingsduur of een gebrek aan werkzaamheid van het antipsychoticum. In verschillende studies en reviews (2, 35-37) werden andere klinische factoren geïdentificeerd, die eveneens geassocieerd zijn met een gebrek aan klinische respons, waaronder: de paranoïde vorm (35), het vroegtijdige begin van de ziekte (35, 38), familiale antecedenten (bijv. een familiale voorgeschiedenis van schizofrenie) (2), verloskundige complicaties (39), het geslacht (lagere respons bij mannen) (1), de afwezigheid van precipiterende factoren (2), zware extrapiramidale symptomen bij het begin van de behandeling (37), een laag premorbied functioneringsniveau (2), ernstige cognitieve deficiënties (2), ernstige negatieve symptomen (2, 37), de afwezigheid van affectieve symptomen (2), middelenmisbruik (2), een lange duur van de onbehandelde psychose (40, 41) en een hoog aantal voorafgaande recidieven (11). De 'duur van de onbehandelde psycho-

se' of DUP is een bepalende klinische marker in de evolutie van schizofrenie. Een lange DUP blijkt onmiskenbaar geassocieerd te zijn met een minder gunstige prognose. De meta-analyse van Perkins et al. (40) van 43 studies, met subjecten die in de studie opgenomen werden vanaf een eerste psychotische episode, bevestigde het bestaan van een verband tussen een korte DUP en een betere werkzaamheid van antipsychotica. Er bestaan echter altijd uitzonderingen op de regel: bepaalde patiënten ontwikkelen resistente schizofrenie ondanks een korte DUP; anderen reageren ondanks een lange DUP toch goed op de behandeling (42).

Een hoog aantal voorafgaande recidieven is een andere factor die predictief is voor een slechte respons op de behandeling. Hoe meer psychotische episodes een patiënt gehad heeft, hoe kleiner de impact van de behandeling op de symptomen (2, 43, 44). Wiersma et al. (44) en Case et al. (45) toonden aan dat de respons op de behandeling afneemt naarmate de recidieven elkaar opvolgen. Bovendien gaat elk recidief gepaard met een trager herstel (2). Lieberman et al. (43) toonden aan dat de tijd om remissie te bereiken tussen 2 episodes na elke nieuwe episode de neiging heeft langer te worden. Een scharnierpunt in de ziekte-evolutie lijkt de tweede behandelingsepisode te zijn. Een studie van Chen et al. (46) wees uit dat bij elk recidief de respons op de behandeling van de symptomen ongeveer 50% langer uitblijft en moeilijker te bereiken is. De behandeling van personen in het begin van de evolutie van een psychose lijkt dus een steeds belangrijkere interventieperiode te zijn in het klinische domein (11).

Een snelle respons op antipsychotica blijkt predictief te zijn voor een therapeutisch succes op lange termijn. Hoe later de patiënt reageert op de behandeling, hoe ongunstiger de prognose: de remissie is minder duidelijk en blijft langer uit (47). Verschillende studies (28, 48, 49) hebben uitgewezen dat een snelle verbetering, meer specifiek binnen de 2 eerste weken van de antipsychotische behandeling, predictief is voor een gunstige latere respons. Kinnon et al. (49) toonden aan dat in 84% van de gevallen het uitblijven van een vroege respons – een verlaging van de

totale PANSS-score met $\geq 20\%$ – na 2 weken van antipsychotische behandeling volstaat om te besluiten dat de behandeling na 3 maanden nog niet zal aanslaan. Hoewel de gemiddelde scores op de totale PANSS-schaal afnamen en stabiliseerden (= het 'plateau-effect') na 6 tot 8 weken in elke groep, was die afname op elk moment significant ($p < 0,001$) groter bij de responders dan bij de non-responders (respectievelijk een daling van de totale gemiddelde PANSS-score met 40 en 20 punten op 12 weken). Agid et al. (50, 51) poolde de gegevens van 42 studies ($N = 7.450$) over antipsychotica en stelden meer symptomatische verbetering ($p < 0,01$) vast in de loop van de twee eerste weken dan in de loop van elke andere tweewekelijkse periode daarna. De verbetering was ook meer uitgesproken in de eerste maand dan tijdens de rest van het jaar waarin de patiënt opgevolgd werd.

Volgens Meltzer et al. (6) onderscheiden primaire en secundaire resistentie zich van elkaar door klinische, demografische, cognitieve en sociale variabelen. Voor deze onderzoekers verschillen deze twee subgroepen van resistente patiënten niet op het vlak van geslacht, familiale antecedenten van schizofrenie, de kwaliteit van het premorbide sociale functioneren, psychopathologische stoornissen tijdens de adolescentie, de leeftijd waarop de ziekte uitbrak, de duur van de prodromale periode, of cognitieve stoornissen. Hospitalisaties zijn daarentegen frequenter bij patiënten met primaire resistentie. Op dezelfde manier lijkt de toediening van antipsychotica tijdens de eerste psychotische episode minder lang te zijn bij primair-resistente patiënten.

3.2. Biologische en anatomische factoren

In tegenstelling tot bepaalde neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer, is voor schizofrenie geen enkele specifieke neuropathologische signatuur geïdentificeerd, wat wijst op de heterogeniteit van de etiologische factoren en de manieren waarop deze ziekte tot uitdrukking komt (52). Schizofrenie wordt vaak in verband gebracht met neuro-ontwikkelings- en neurodegeneratieve concepten. Het neuro-ont-

Tabel 4: Resultaten van farmacogenetische studies naar respons op SGA (79-101).

| Referentie | Gen/polymorfisme | Antipsychoticum | Gerapporteerde associatie |
|----------------------------|------------------|--------------------------|---|
| Dopaminerge systeem | | | |
| D4 | | | |
| Zalsman et al. (2003) | VNTR 48pb | Risperidon | Geen associatie |
| Cohen et al. (1999) | VNTR 48pb | Clozapine | Het allel D4.7 (7 repetities) geassocieerd ($p < 0,05$) met de respons op clozapine (23,4%) in vergelijking met de klassieke neuroleptica (8,9%) |
| Kohn et al. (1997) | VNTR 48pb | Clozapine | Geen associatie |
| Rietschel et al. (1996) | VNTR 48pb | Clozapine | Geen associatie |
| Shaikh et al. (1995) | VNTR 48pb | Clozapine | Geen associatie |
| Rao et al. (1994) | VNTR 48pb | Clozapine | Geen associatie |
| Shaikh et al. (1993) | VNTR 48pb | Clozapine | Geen associatie |
| D2 | | | |
| Xing et al. (2007) | -141C Ins/Del | Risperidon | Geen associatie |
| | A-241G | Risperidon | Associatie tussen de aanwezigheid van het A-allel en een betere respons op risperidon |
| Lencz et al. (2006) | -141C Ins/Del | Risperidon en olanzapine | Dragers van het allel -141C Del zouden een langere responstijd hebben dan Ins/Ins-homozygoten bij een behandeling met olanzapine of risperidon |
| | A-241G | Risperidon en olanzapine | Associatie tussen een snellere respons en drager van het G-allel |
| Hwang et al. (2005) | -141C Ins/Del | Clozapine | Geen associatie |
| | Taq I | Clozapine | Afwezigheid van het A1-allel geassocieerd met een betere respons op clozapine in de groep met Afro-Amerikaanse patiënten, maar niet in de groep met Kaukasische patiënten |
| | A-241G | Clozapine | Geen associatie |
| Arranz et al. (1998) | -141C Ins/Del | Clozapine | Geen associatie |
| Reynolds et al. (2005) | Taq I | Risperidon | Geen associatie |

wikkelingsmodel van schizofrenie stelt dat de ziekte het gevolg is van vroegtijdige afwijkingen (in de genen, tijdens de zwangerschap of tijdens de geboorte), waarvan de meeste latent blijven tot in de puberteit of tot op jongvolwassen leeftijd. Verschillende omgevingsfactoren zouden de klinische expressie van deze vroegtijdige kwetsbaarheid bevorderen (11). De neurodegeneratieve hypothese stelt dat schizofrenie het gevolg

is van een later verworven neuronale degeneratie. Deze twee hypothesen werden ook aangehaald ter verklaring van resistentie tegen de behandeling van schizofrenie (53).

3.2.1. Biologische factoren

De farmacogenetica onderzoekt de mechanismen van genetische oorsprong, die betrokken zijn bij de respons op geneesmiddelen en stelt onderzoekers

in staat om individuele criteria te identificeren die predictief zijn voor de efficaciteit van behandelingen (54). Deze discipline probeert een verband te zoeken tussen de variabiliteit van de therapeutische respons en interindividuele genetische variaties en de functionele gevolgen daarvan, op het vlak van:

- de stofwisselingsroutes van de gebruikte behandelingen (farmacokinetische aspect);

Tabel 4: Resultaten van farmacogenetische studies naar respons op SGA (79-101).

| Referentie | Gen/polymorfisme | Antipsychoticum | Gerapporteerde associatie |
|------------------------------|------------------|-----------------|--|
| Serotoninerge systeem | | | |
| 5HT2A | | | |
| Lane et al. (2002) | T102C | Risperidon | Associatie tussen C102/C102 en een betere respons op risperidon |
| Lin et al. (1999) | T102C | Clozapine | Geen associatie |
| Arranz et al. (1998) | T102C | Clozapine | Associatie tussen het C-allel van SNP T102C en een minder goede respons op clozapine |
| Masellis et al. (1998) | His452Tyr | Clozapine | Tyr452-allel frequenter in de groep van non-responders |
| | T102C | Clozapine | Geen associatie |
| Malhotra et al. (1996) | His452Tyr | Clozapine | Associatie tussen Tyr en een minder goede respons op clozapine |
| | T102C | Clozapine | Geen associatie |
| Arranz et al. (1996) | His452Tyr | Clozapine | Geen associatie |
| | His452Tyr | Clozapine | Associatie tussen Tyr/Tyr en een minder goede respons op clozapine |
| Arranz et al. (1995) | T102C | Clozapine | Associatie tussen het C-allel van SNP T102C en een minder goede respons op clozapine |
| Nöthen et al. (1995) | T102C | Clozapine | Geen associatie |
| Masellis et al. (1995) | T102C | Clozapine | Geen associatie |
| 5HT2C | | | |
| Masellis et al. (1998) | Cys23Ser | Clozapine | Geen associatie |
| Rietschel et al. (1997) | Cys23Ser | Clozapine | Geen associatie |
| Malhotra et al. (1996) | Cys23Ser | Clozapine | Geen associatie |
| Sodhi et al. (1995) | Cys23Ser | Clozapine | Associatie tussen Ser en een goede respons op clozapine |
| 5HT1A | | | |
| Reynolds et al. (2006) | -1019C/G | Clozapine | Associatie van het G-allel van SNP -1019G/C van het gen dat codeert voor de 5HT1A-receptor met een minder goede respons op clozapine |

- de therapeutische doelwitten van de gebruikte middelen (farmacodynamische aspect). In het farmacodynamische domein wordt vooral onderzoek gedaan naar inter-individuele variaties in de expressie van eiwitten die de receptoren,

maar ook de signaalgeleidingssystemen, vormen.

3.2.1.1. Farmacokinetische aspecten

De rol van farmacokinetische factoren in de verwerking van antipsychotica bepaalt in sommige gevallen de kwali-

teit van de respons erop. Het is mogelijk dat genetische varianten van enzymen de stofwisseling ervan verminderen of doen toenemen, en aan de basis liggen van een slechte respons op het middel (55-61). CYP1A2 en CYP2D6 (62) zijn de voornaamste metabole

routes voor de afbraak van SGA. Clozapine en olanzapine worden voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom CYP 1A2. De eliminatie van risperidon is voornamelijk afhankelijk van CYP2D6 (63). Naar schatting 6-10% van de Kaukasische patiënten heeft helemaal geen enzymatische activiteit van CYP2D6; in Aziatische bevolkingsgroepen is dat slechts 1% (57). In verschillende studies kon een verband aangetoond worden tussen het bestaan van functionele polymorfismen van cytochroom CYP 2D6 (64-68) of 1A2 (69, 70) en de plasmaconcentratie van antipsychotica. Daarom werden door sommige onderzoekers dosisaanpassingen van antipsychotica voorgesteld in functie van het metabolisatiestatut (bijv. trage, intermediaire, snelle of ultrasnelle metabolisatie van CYP 2D6) van de patiënten (64). In de meeste gevallen was het resultaat van studies naar een verband tussen deze polymorfismen en de klinische werkzaamheid van behandelingen echter negatief (71-74). In werkelijkheid is het verband tussen de plasmaconcentraties van antipsychotica en de respons op de behandeling vrij zwak. Het onderzoek naar genetische factoren die een rol spelen in de farmacokinetiek leverde voorlopig dan ook geen doorslaggevende resultaten op het vlak van predictie van de werkzaamheid (57, 75-77) op.

3.2.1.2. Farmacodynamische aspecten

De meeste actuele farmacogenetische onderzoeken m.b.t. antipsychotica bij schizofrenie, zijn onderzoeken naar polymorfismen van de therapeutische doelwitten (78).

De genen van het dopaminerge systeem

In de eerste farmacogenetische studies ging de aandacht voornamelijk uit naar de D4-receptor, vanwege de sterke affi-

niteit van clozapine voor deze receptor (102).

In de meeste gevallen werd geen enkel verband gevonden tussen de respons op clozapine (81-85) of op risperidon (79) en het polymorfisme 48-bp VNTRs DRD4 (**Tabel 4**). Ook andere polymorfismen van het DRD4-gen zijn onderzocht, maar er kon geen enkel verband met een therapeutische respons geïdentificeerd worden (81, 82).

De D2-receptoren zijn een belangrijk therapeutisch doelwit van antipsychotica. De meest onderzochte polymorfismen zijn de polymorfismen Taq I (Allel 1, Allel 2) en -141C insertie/deletie (-141C Ins/Del) (**Tabel 4**). Vanuit functioneel oogpunt zouden het allel A1 en het allel Del geassocieerd zijn met een afname van de densiteit van de D2-receptoren ter hoogte van het striatum (103-105). Lencz et al. (87) toonden bij patiënten met een eerste psychotische episode (n = 61) aan dat dragers van het allel -141C Del een langere responstijd hadden dan Ins/Ins-homozygoten tijdens een behandeling met olanzapine of risperidon. Xing et al. (86) vonden geen verband tussen de respons, gekenmerkt door een daling met 40% van de BPRS-score, en het polymorfisme -141 Ins/Del tijdens een behandeling met risperidon (n = 125). Arranz et al. (89) en Hwang et al. (88) vonden geen enkel verband tussen de respons op clozapine en het polymorfisme (-141C Ins/Del) in Kaukasische of Aziatische populaties (89) of Kaukasische en Afro-Amerikaanse (88) populaties van schizofrene patiënten. Een recente meta-analyse van Zhang et al. (106) (6 studies, N = 687) wees uit dat het Del-allel van het polymorfisme -141C Ins/Del significant (p = 0,03) geassocieerd is met een geringere respons op de antipsychotische behandeling.

Voor het Taq I-polymorfisme wees de studie van Hwang et al. uit dat, in een groep van 49 Afro-Amerikaanse patiënten, de afwezigheid van het A1-allel

zou geassocieerd zijn met een betere respons op clozapine (88). Dit werd echter niet vastgesteld met risperidon in de studie van Reynolds et al. (90) bij 117 Chinese patiënten, noch met clozapine in de studie van Hwang et al. (88) voor een groep van 183 Kaukasische patiënten.

Het polymorfisme A-241G werd in verschillende studies onderzocht, met tegenstrijdige resultaten. Xing et al. vonden een associatie tussen de aanwezigheid van het A-allel en een betere respons op risperidon. In een andere studie ontdekten Lencz et al. (87) een verband tussen een snellere respons en dragers van het G-allel. In de studie van Hwang et al. (88) werd er geen enkel verband gevonden tijdens een behandeling met clozapine, ongeacht de in aanmerking genomen populatie (groep van Kaukasische patiënten of groep van Afro-Amerikaanse patiënten).

De genen van het serotoninerge systeem

De 5HT2A-receptor is het meest onderzocht in verband met de respons op antipsychotica (en meer specifiek clozapine). Twee SNP's (Single Nucleotide Polymorphisms) (T102C en His452Tyr) van het 5HT2A-gen zijn het voorwerp geweest van verschillende studies in de zoektocht naar een mogelijke associatie met de respons op clozapine (**Tabel 4**). Hoewel Arranz et al. (96, 107) een verband hadden aangetoond tussen het C-allel van het SNP T102C en een minder goede respons op clozapine, kon dit niet bevestigd worden in andere studies (92-94, 97, 98). Betreffende het SNP His452Tyr werd in een meta-analyse een verband gevonden tussen de aanwezigheid van het Tyr-allel en de afwezigheid van respons op de behandeling met clozapine (107).

De 5HT2C-receptor zou een doorslaggevende rol spelen in het effect van antipsychotica op de negatieve symptomen en de cognitieve functies. Het gen dat codeert voor deze receptor bevindt zich op het X-chromosoom (60). Dit gen heeft een polymorfisme in het coderende gebied op positie 68 (68 G/C): Cys23Ser (108). De resultaten van studies hebben aangetoond dat enkel het Cys23Ser-polymorfisme niet geassocieerd is met de respons op clozapine

Er zijn talrijke studies uitgevoerd naar een eventueel verband tussen de therapeutische respons en allerlei kandidaat-genen bij schizofrene patiënten. De meest solide resultaten werden gevonden op het niveau van de genen van de dopamine type D2-receptoren (Taq I A1/A2, -141C Ins/Del) en de genen van de 5-HT2A- (T102C, His452Tyr) en 5-HT2C-serotoninerceptoren (Cys23Ser). De BDNF zou ook geassocieerd zijn met de respons op de antipsychotische behandeling.

(60) of olanzapine (109). De combinatie van de polymorfismen Cys23Ser en -330-GT/-244CT zou echter een goede predictieve indicator kunnen zijn voor de respons op clozapine (110) en olanzapine (111).

Reynolds et al. (101) vonden een verband tussen het G-allel van het SNP -1019G/C van het gen dat codeert voor de 5HT1A-receptor en de respons op antipsychotica met een minder goede respons op clozapine op 3 maanden op het vlak van de negatieve symptomen, en geen enkele verbetering van de depressieve symptomen.

De andere systemen die betrokken zijn bij de farmacodynamiek

Een recente meta-analyse van Zhang et al. (112) wees uit dat het gen dat codeert voor BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) significant ($p = 0,0002$) geassocieerd is met een respons op de antipsychotische behandeling. De belangrijkste met resistentie geassocieerde SNP's waren rs11030104 (Odds Ratio, OD = 2,57, 95% CI: 1,63-4,04, $p = 0,00004$), rs10501087 (OR = 2,19, 95% CI: 1,41-3,38, $p = 0,0006$) en rs6265 (Val66Met) (OD = 2,08, 95% CI: 1,33-3,25, $p = 0,0008$).

De overgang van de moleculaire verklaring naar predictie lijkt momenteel moeilijk, aangezien de respons multifactorieel is en ook klinische predictieve factoren een rol spelen. Het is belangrijk op te merken dat de verschillende farmacogenetische studies die we besproken hebben, heterogeen zijn, zowel in de definitie en karakterisatie van het fenotype (gebruik van variabele hulpmiddelen om de respons te meten), als in de karakterisatie van de genetische variabiliteit (het in aanmerking nemen van het genotype of van de aanwezigheid van een allel). De evaluatie is tevens vaak retrospectief uitgevoerd. Het is bijgevolg dan ook dikwijls moeilijk om de studieresultaten te vergelijken (60).

3.2.2. Anatomische factoren

3.2.2.1. Structurele hersenafwijkingen en respons op de behandeling

Verscheidende studies hebben geprobeerd om structurele hersenafwijkin-

De farmacogenetica van de respons op een antipsychotische behandeling is voorlopig exploratief en kent nog geen praktische toepassing als hulpmiddel in de keuze van een geïndividualiseerde geneesmiddelenbehandeling gebaseerd op het genotype.

gen, bepaald aan de hand van tomografische beeldvorming (CT-scanner) of fMRI (functionele beeldvorming op basis van magnetische resonantie), te correleren aan de respons op behandeling. Allereerst werd door verschillende onderzoekers een significante correlatie vastgesteld tussen vergrote ventrikels, een dilatatie van het derde ventrikel of atrofie van de kleine hersenen met een gebrek aan respons op een behandeling met NL (113-119).

Studies met fMRI hebben aangetoond dat antipsychotica hypertrofie van het putamen veroorzaken (120). De resultaten van een beeldvormingsstudie met behulp van fMRI door Buchsbaum et al. (121) wezen uit dat het volume van het putamen van patiënten met schizofrenie enkel vergroot was bij niet-refractaire patiënten. Het volume van de gebieden van het putamen in de groep van slechte responders op de antipsychotische behandeling (0,0123) benaderde meer dat van de controlepopulatie (0,0121) dan dat van de schizofrene populatie (0,0129) die goed reageerde op de antipsychotische behandeling. Ze stelden geen volumeverval vast tussen de patiënten behandeld met NL ten opzichte van hen die behandeld werden met SGA. Een studie van Szeszko et al. (122) wees uit dat bij patiënten die een eerste episode doormaken ($n = 39$) de dikte van de cortex in de occipitale gebieden en de frontale corticale asymmetrie groter waren bij de responders dan bij de niet-responders. Bovendien was bij de responders een grotere corticale dikte in de temporale gebieden geassocieerd met een sneller intreden van de respons.

3.2.2.2. Neurodegeneratieve mechanismen

Hulshoff et al. (123) onderzochten de kwestie van het verband met de leef-

tijd. Ze vergeleken de MRI-beelden van 158 gezonde personen en 159 schizofreniepatiënten tussen 16 en 68 jaar. Daarbij stelden ze een interactie vast tussen de factoren 'groep' (patiënt versus gezonde persoon) en 'leeftijd' voor het volume grijze stof. De regressiecurve van de schizofreniepatiënten bleek steiler te zijn met de leeftijd. Anders gezegd: hoe ouder de patiënten, hoe meer hun volume grijze stof disproportioneel afneemt (-3,43 ml/jaar versus -2,74 ml/jaar). Hoewel fMRI-studies subtiele ontwikkelingsstoornissen bij het begin van de ziekte aan het licht gebracht hadden en aangetoond hadden dat schizofrene patiënten meer volumeverlies vertoonden in bepaalde gebieden van de hersenen dan gezonde personen, wordt de degeneratieve hypothese van schizofrenie door de meeste longitudinale neurologische-beeldvormingsstudies niet ondersteund (124). Volgens Zipursky et al. (124) zou de afname van het hersenvolume kunnen worden verklaard door andere factoren, waaronder misbruik (cannabis, alcohol, sigaretten), stress, een sedentaire levensstijl en de antipsychotische behandeling [meer specifiek het gebruik van hoge doses (12, 125)]. Wat de antipsychotische behandeling betreft, toonde een literatuuronderzoek van Floris et al. (126) aan dat SGA, op basis van de beschikbare gegevens, beter zouden bijdragen tot de neuroprotectie van de hersenen dan NL. Deze tendens werd bevestigd, ongeacht het onderzochte neuroprotectieve mechanisme (volumeveranderingen, oxidatieve stress, neurotrofische factoren, neurotoxische processen). Betreffende de hypothese dat een psychose een toxische gebeurtenis is voor de hersenen, wees een recente longitudinale beeldvormingsstudie (12) uit dat een langdurige en niet behandelde psychotische pathologie (meer dan het aantal recidieven) gepaard gaat met meer degradatie. Tot slot kunnen we ook vermelden dat de degeneratieve hypothese van schizofrenie ook niet wordt ondersteund door cognitieve studies. Hoewel patiënten met schizofrenie meer cognitieve deficiënties vertonen dan controles, wordt het cognitieve functioneren niet erger met de tijd.

3.2.2.3. Dopaminerge sensibilisering

Een chronische antipsychotische behandeling kan het dopaminerge systeem 'sensibiliseren' en zo bijdragen tot resistentie tegen de antipsychotische behandeling. Aangezien antipsychotica de activiteit van dopamine dempen, proberen de hersenen dit te compenseren door 'overgevoelig' te worden voor dopamine ('*dopamine supersensitivity*') (127), waardoor de patiënten biologisch gevoeliger worden voor psychose ('*supersensitivity psychosis*') (128).

De D2-dopaminereceptor kan voorkomen in twee vormen: ofwel in een toestand van zwakke affiniteit (D2Low) ofwel in een toestand van hoge affiniteit (D2High) (129). Onderzoekers vermoeden dat het verschijnsel van overgevoeligheid overeenstemt met een toename van het aantal D2-receptoren, maar meer specifiek met een groter aandeel van de vorm die het gevoeligst is voor dopamine (D2High) (130). Onderzoek heeft aangetoond dat die veranderingen dieren sensibiliseren voor dopamine (ontwenningvorm) en het effect van antipsychotica verminderen (tardieve vorm) (130).

Er bestaan twee belangrijke vormen van die overgevoeligheidspsychosen. In de zogenaamde 'ontwenningpsychose' gaat het om een psychotische stoornis die tijdens de maanden die volgen op de stopzetting van de behandeling verschijnt bij een patiënt die gedurende een lange periode D2-antagonisten (direct of indirect) ingenomen heeft (131). Voor deze vorm is het niet altijd gemakkelijk te bepalen in welke mate de ziekte dan wel de behandeling hiervoor verantwoordelijk is. De zogenaamde 'tardieve' vorm werd enkel vastgesteld bij psychotische patiënten (130).

De ontwikkeling van een tolerantie voor de behandeling, d.w.z. de noodzaak van het verhogen van de dosis van het antipsychoticum om het therapeutische effect te behouden, is hiervan het centrale verschijnsel. Bij naar schatting de helft van de schizofreniepatiënten kan de resistentie tegen de behandeling in verband gebracht worden met dopaminerge oversensibilisering (132).

4. Antipsychotica in de behandeling van TRS

4.1. Klassieke neuroleptica

Verskillende meta-analyses en reviews hebben aangetoond dat de diverse NL als gelijkwaardig kunnen worden beschouwd op het vlak van werkzaamheid met betrekking tot de behandeling van TRS (10). Een literatuuronderzoek, waarin meer dan 100 vergelijkende studies van twee of meer NL samengevat werden, leverde de conclusie op dat in slechts één studie een NL doeltreffender bleek te zijn dan een ander (15). In de studies van Kane et al. en Kinon et al. bedroeg het percentage responders na overschakeling op een ander neurolepticum of op hogere doses respectievelijk 4% en 9% (18, 133). Doses van meer dan 400mg chloorpromazine-equivalent (met een blokkering van 80-90% van de D2-receptoren) gaven geen therapeutische verbetering bij resistente schizofrenie, maar leidden wel tot meer EPS en andere bijwerkingen (134).

4.2. Antipsychotica van de tweede generatie

Bij refractaire schizofreniepatiënten blijken SGA superieur te zijn aan NL (10). Heel wat studies en meta-analyses hebben meermaals aangetoond dat clozapine superieur is aan NL en andere SGA in de behandeling van resistente schizofrenie (135-139). Een meta-analyse (136) van 12 gecontroleerde, gerandomiseerde studies ($N = 1.916$), waarin de werkzaamheid en de tolerantie van SGA en NL bij TRS vergeleken werden, bracht een gunstiger respons aan het licht in het geval van een behandeling met clozapine. Deze gunstigere respons manifesteerde zich in een sterkere verbetering van de globale symptomatologie ($p < 0,05$),

een groter aantal responders ($OD = 2,45$, $p = 0,001$), minder EPS ($p < 0,002$) en een betere therapietrouw ($OD = 1,49$, $p = 0,003$). In de CUTLASS 2-studie (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study, trial 2*) werden therapieresistente patiënten (falen van ten minste 2 antipsychotica) gerandomiseerd naar een groep die clozapine kreeg dan wel een groep waarin ze een ander SGA kregen (amisulpride, olanzapine, quetiapine, risperidon of zotepine). Het doel van de studie was de werkzaamheid van deze twee behandelingen te vergelijken in een reële situatie. Clozapine bleek superieur te zijn aan de andere SGA op het vlak van verbetering van de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie (totale PANSS-score: $-4,93$ punten, CI 95%: $-8,82$ en $-1,05$, $p = 0,013$). Het had echter geen statistisch significant effect op de verbetering van de scores voor levenskwaliteit (*Quality of Life score*) ($p = 0,08$), noch op het optreden van bijwerkingen, inclusief EPS en gewichtstoename (138). De recente meta-analyse van Leucht et al. (140) ($N = 13.558$), waarin de werkzaamheid van SGA bij schizofrene patiënten vergeleken werd, bracht echter geen significante superioriteit van clozapine, in vergelijking met risperidon, olanzapine of ziprasidone, bij refractaire patiënten aan het licht. Dit resultaat is echter weinig representatief, aangezien een dosis van 400mg/dag of meer in slechts weinig studies gebruikt werd (in 5 studies die in de meta-analyse werden opgenomen, werden doses van ongeveer 210mg/dag gebruikt). In doses van 400mg/dag bleek clozapine superieur te zijn aan risperidon.

Er zijn bewijzen voor de superioriteit van risperidon in vergelijking met haloperidol (141-146) en in bepaalde studies (147, 148) werd een verbetering van de positieve symptomen vastgesteld voor risperidon vergeleken met clozapine en olanzapine. Desondanks zou risperidon minder doeltreffend kunnen zijn dan clozapine in de behandeling van TRS (149, 150).

Hoewel er meta-analyses (136, 151, 152), gecontroleerde en gerandomiseerde studies (153-155) en open studies (156-159) bestaan die de superioriteit van olanzapine ten opzichte van

De overexpressie van D2-receptoren als reactie op chronische behandeling lijkt vast te staan. Ze zou kunnen bijdragen aan de verschijning van dopaminerge overgevoeligheid en zo ook een rol spelen in de resistentie tegen antipsychotica.

Tabel 5: Gecontroleerde klinische studies, open studies en samenvattingen, waarin de doeltreffendheid van antipsychotische combinatiebehandelingen met clozapine bij refractaire patiënten geëvalueerd werd (163, 166, 172-175, 177-200).

| Studie | CLZ | Antipsychotische combinatie-behandeling | Resultaten van de combinatiestrategie |
|---|---|---|---|
| Cipriani et al. (2013) Naturalistische studie van 12 maanden (n = 106) | 413 ± 157 (CLZ + HAL) versus 418 ± 141mg/dag (CLZ + ARIPI) | ARIPI 8,7 ± 3,9mg/dag | Significante daling van de totale score op de BPRS Significante afname van de bijwerkingen van CLZ in de ARIPI-CLZ-groep |
| Muscatello et al. (2011) Dubbelblinde studie van 24 weken (n = 40) | 341,2 ± 77,5 (CLZ + placebo) versus 310,7 ± 73,1mg/dag (CLZ + ARIPI) | ARIPI 10mg/dag (week 0-12) ARIPI 15mg/dag (week 12-24) | Significante verbetering van de totale SAPS-score in de ARIPI-CLZ-groep (week 12) Significante verbetering van de totale SAPS-score en significante daling van de totale BPRS-score in de ARIPI-CLZ-groep (week 14) |
| Barbui et al. (2011) Gecontroleerde, gerandomiseerde studie van 3 maanden (n = 106) | 483 ± 158 (CLZ + HAL) versus 452 ± 118mg/dag (CLZ + ARIPI) | ARIPI 11,8mg/dag ± 5,1mg/dag (3 maanden) | Geen significante verbetering van de totale score op de BPRS Significante afname van de bijwerkingen van CLZ in de ARIPI-CLZ-groep |
| Fleischhacker et al. (2010) Dubbelblinde studie van 16 weken (n = 207) | 362,6 ± 158,7 (CLZ + placebo) versus 383,8 ± 158,2mg/dag (CLZ + ARIPI) | ARIPI 12mg/dag (placebo) versus ARIPI 11,1mg/dag (CLZ) | Geen significante verbetering van de totale PANSS-score: een daling met ten minste 30% van de totale PANSS-score: verbetering bij 9% van de patiënten uit de CLZ+ARIPI-groep tegenover 7% van de patiënten uit de CLZ+placebogroep (week 16) Significante afname van het gewicht, de BMI, de totale en de LDL-serumcholesterol |
| Weiner et al. (2010) Dubbelblinde studie van 16 weken (n = 69) | 491,2 ± 264,0 (RIS + placebo) versus 680,1 ± 446,6ng/ml (CLZ + RIS) 564,9 ± 364,7 (RIS+ placebo) versus 641,1 ± 373,6ng/ml (CLZ+RIS) (week 16) | RIS 3,96 ± 0,20mg/dag | Matige daling van de totale score op de BPRS Verhoogde prolactineconcentratie in de RIS-CLZ-groep (p < 0,001) |
| Chang et al. (2008) Dubbelblinde studie van 8 weken (n = 62) | 290,6 ± 101,9mg/dag (CLZ + placebo) versus 304,3 ± 104,8mg/dag (CLZ+ARIPI) | ARIPI 17 ± 7,4mg/dag versus ARIPI 15,5 ± 7,1mg/dag | Significante verbetering in de ernst van de negatieve symptomen in de ARIPI-CLZ-groep Significante daling van de serumconcentratie van triglyceriden en van het prolactinegehalte in de ARIPI-CLZ-groep |
| Freudenreich et al. (2007) Dubbelblinde studie van 6 weken (n = 24) | 456mg/dag (CLZ + RIS) | RIS 4mg/dag | Niet-significante daling van de totale PANSS-score (p = 0,154) |
| Mitsonis et al. (2007) (n = 27) | 100-900mg/dag (CLZ + ARIPI) | ARIPI 15mg/dag | Significante daling van de totale PANSS-score (p < 0,05), van de negatieve PANSS-score (p < 0,001), van de MADRS-score (p < 0,05), van de MMSE (p < 0,01), en van de QLS-score (p < 0,05), zonder toename van de bijwerkingen |

Tabel 5: Gecontroleerde klinische studies, open studies en samenvattingen, waarin de doeltreffendheid van antipsychotische combinatiebehandelingen met clozapine bij refractaire patiënten geëvalueerd werd (163, 166, 172-175, 177-200).

| Studie | CLZ | Antipsychotische combinatie-behandeling | Resultaten van de combinatiestrategie |
|---|--|---|---|
| Karunakaran et al. (2007) (n = 24) | 306,3 ± 93,9 mg/dag (CLZ + ARIPI) | ARIPI 19,8 ± 6,5 mg/dag | Gewichtsverlies (5,05kg) |
| Ziegenbein et al. (2006) Studie van 3 maanden (n = 11) | (CLZ + ARIPI) | ARIPI | Significante daling van de BPRS-score bij 7 patiënten zonder toename van de bijwerkingen |
| Honer et al. (2006) Dubbelblinde studie van 8 weken (n = 68) | 492mg/dag (CLZ + placebo) versus 492mg/dag (CLZ+RIS) | RIS 2,94mg/dag | Geen significante verbetering |
| Henderson et al. (2006) Open studie van 6 weken (n = 10) | 455mg/dag (CLZ) | ARIPI 18mg/dag | Geen verbetering van de totale PANSS-score Significante afname van het gewicht (p = 0,003), de BMI (p = 0,004) en de totale serumcholesterol (p = 0,002). Daling van de triglyceridenserumconcentratie (p = 0,04) |
| Kontaxakis et al. (2006) Review van studies CLZ-RIS, januari 1988- juni 2005) (n = 86) | 474,2mg/dag (CLZ) | RIS 4,6mg/dag | Significante verbetering in 43% van de gevallen (n = 37) Ernstige bijwerkingen: EPS of acathisie (9,3%), sedatie (7%), sialorroe (5,8%) |
| Anil Yagcioglu et al. (2005) Dubbelblinde studie van 6 weken (n = 30) | 515,6mg/dag (CLZ + RIS) versus 414,3mg/dag (CLZ + placebo) | RIS 5,1mg/dag | Significantere verbetering van de positieve PANSS-score in de CLZ + PLA-groep Geen verschil tussen de twee groepen op het vlak van bijwerkingen |
| Josiassen et al. (2005) Dubbelblinde studie van 12 weken (n = 40) | 528,8mg/dag (CLZ + RIS) 402,5mg/dag (CLZ + PLA) | RIS 4,43mg/dag | Daling van de score met minstens 20% op de totale BPRS bij 35% (n = 7) van de patiënten uit de CLZ+RIS-groep tegenover 10% (n = 2) van de patiënten uit de CLZ+PLA-groep (p < 0,01) |
| Kaye (2003) Open studie (n = 11) | 459mg/dag (CLZ) | ZIPRA 160mg/dag | Afname van de bijwerkingen van CLZ |
| De Groot et al. (2001) Open studie van 4 weken (n = 12) | 355,1 ± 97,0µg/L (CLZ) | RIS 5,3mg/dag | Geen verbetering van de totale, de positieve of de negatieve PANSS-score (een daling van de score met ten minste 20%) Orthostatische hypotensie (n = 1) |
| Henderson et al. (2001) Retrospectieve studie (n = 40) | 395mg/dag (CLZ) 445mg/dag (CLZ + RIS) | RIS 6,20mg/dag | Verhoogde prolactineconcentratie in de RIS-CLZ-groep (p < 0,0001) |
| Taylor et al. (2001) Open studie van gemiddeld 12 weken (n = 13) | 317mg/dag (CLZ) | RIS 3mg/dag | Globale verbetering van de ernst van de PANSS-symptomen Daling van de score met minstens 20% op de totale PANSS in vergelijking met de aanvangsscore (p = 0,0002) voor 7 patiënten Verergering van het compulsieve gedrag bij 1 patiënt |

Tabel 5: Gecontroleerde klinische studies, open studies en samenvattingen, waarin de doeltreffendheid van antipsychotische combinatiebehandelingen met clozapine bij refractaire patiënten geëvalueerd werd (163, 166, 172-175, 177-200).

| Studie | CLZ | Antipsychotische combinatie-behandeling | Resultaten van de combinatiestrategie |
|---|---|---|---|
| Reinstein et al. (1999) | 150-600 mg/dag (CLZ) | QUE 200-800 mg/dag | Significante afname van het gewicht ($p = 0,003$), de BMI ($p = 0,004$) en de totale serumcholesterol ($p = 0,002$). Daling van de triglyceridenserumconcentratie ($p = 0,04$) |
| Henderson & Goff (1996) Open studie van 4 weken ($n = 11$) | 479,2mg/dag (CLZ) | RIS 3,8mg/dag | Daling van de score met minstens 20% op de BPRS in vergelijking met de aanvangsscore voor 10 patiënten sialorroe ($n=5$) |
| Shiloh et al. (1997) Dubbelblinde studie van 10 weken | 403,1mg/dag (CLZ + Sulp) versus 445,8mg/dag (CLZ + placebo) | SULP 600mg/dag | Daling van de score met 19,8% van de totale BPRS vergeleken met de initiële score in de CLZ+SULP-groep (tegenover een daling van de score met 14,6% op de totale BPRS in de CLZ+PLA-groep ($p < 0,05$)) |
| Agelink et al. (2004) ($n = 7$) | 293mg/dag (CLZ) | AMI 543mg/dag | Daling van de score (met 16,4 punten) op de totale BPRS in vergelijking met de aanvangsscore na combinatiebehandeling Geen verlenging van het QTc-interval |

CLZ = clozapine; RIS = risperidon; Sulp = sulpiride; ZIPRA = ziprasidone; AMI = amisulpride; QUE = quetiapine; PI = pimozide; ARIPI = aripiprazol; Sulp = sulpiride; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; QLS = Quality of Life Scale; SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms

NL aantonen, is er ook voor dit middel weinig evidentie (160) voor een doeltreffendheid die vergelijkbaar is met die van clozapine bij TRS.

Quetiapine (161) en aripiprazol (162) bleken een vergelijkbare of hogere werkzaamheid te hebben vergeleken met NL.

5. Polymedicatie bij resistente patiënten: clozapine in combinatie met verschillende antipsychotica in de behandeling van resistente schizofrenie

Hoewel clozapine doorgaans de meest voorgeschreven behandeling is voor patiënten met TRS, vertoont één tot twee derde van hen nog steeds aanhoudende positieve symptomen [ondanks voldoende lange en adequaat gedoseerde monotherapie met clozapine (163)]. Voor de patiënten die niet optimaal reageren op clozapine ['patiënten met ultraschizofrenie' (164)] zou een tweede antipsychoticum in combinatie met clozapine een therapeutische optie kunnen worden. De combinatie van clozapine met andere

antipsychotica blijkt volgens bepaalde onderzoeken frequent voor te komen. Het gebruik van een antipsychoticum in combinatie met clozapine is gerapporteerd bij 10-13% van de resistente patiënten in de Verenigde Staten en bij 35-60% van de resistente patiënten in Europa (164-168). Hoewel in aanbevelingen gesuggereerd wordt een tweede antipsychoticum te combineren met clozapine voor patiënten met schizofrenie die slechts gedeeltelijk op de behandeling reageren, konden systematische reviews de superioriteit van een combinatiestrategie niet aantonen (169, 170). In een systematische Cochrane-review (170) probeerden onderzoekers de werkzaamheid en de tolerantie van uiteenlopende combinatiestrategieën van clozapine met andere antipsychotica bij patiënten met therapieresistente schizofrenie te bepalen. Wegens de lage methodologische kwaliteit van de in de review opgenomen studies (beperkte steekproefgrootte, heterogeniteit van de vergelijkingen, tekorten in de planning, de realisatie en de analyse) konden de onderzoekers de verzamelde gegevens echter

niet gebruiken om de onderzoeksvraag correct te beantwoorden. De gegevens van een recentere meta-analyse (171) ondersteunen risperidon echter niet als adjuvante behandeling bij refractaire patiënten.

Er bestaan slechts enkele dubbelblinde studies naar het gebruik van antipsychotica in combinatie met clozapine bij patiënten met TRS (Tabel 5). Ondanks het feit dat er weinig gecontroleerde klinische studies uitgevoerd werden naar de doeltreffendheid van een antipsychotische combinatiebehandeling, staven bepaalde gegevens het concomitante gebruik van een SGA bij patiënten onder clozapine, die niet reageren op een adequate behandeling (6 tot 12 maanden) met dit middel of die geen hogere doses clozapine verdragen. Bepaalde studieresultaten suggereren bijvoorbeeld dat de toevoeging van risperidon aan de behandeling met clozapine een bijkomend klinisch voordeel kan opleveren bij patiënten die niet of slechts gedeeltelijk reageren op clozapine in monotherapie (163, 172, 173). De combinatie van clozapine met lage doses risperidon zou kunnen lei-

den tot een verhoogde afname van de positieve en negatieve symptomen zonder significante toename van de bijwerkingen, die zich wel zouden voordoen met een verhoging van de dosis clozapine in monotherapie. Bepaalde andere studies [bijvoorbeeld die van Anil Yagcioglu et al. (174) en Honer et al. (175)] hebben de doeltreffendheid van deze combinatie dan weer ontkracht.

Ook de gegevens betreffende het gebruik van aripiprazol bij patiënten met therapieresistente schizofrenie spreken elkaar tegen (176) (Tabel 5).

6. Comedicatie bij resistente patiënten

De toevoeging van adjuvante geneesmiddelen aan een antipsychoticum om de therapeutische respons te versterken, is een vaak gebruikte strategie bij patiënten die refractair of deels resistent zijn tegen antipsychotica. Hoewel verschillende middelen werden voorgesteld als adjuvante behandeling naast antipsychotica om het antipsychotische effect te potentialiseren bij patiënten met TRS, leverde onderzoek slechts weinig contributieve elementen voor die combinatiebehandelingen (201). Daarom mag in het algemeen de toevoeging van adjuvante medicatie aan een antipsychoticum enkel overwogen worden nadat andere therapeutische opties uitgeprobeerd zijn.

Stemmingsregelaars worden als adjuvante medicatie voorgeschreven bij schizo-affectieve stoornissen, opwindend of agressiviteit en bij resistente vormen (63). Volgens Citrome et al. (202, 203) bedraagt het concomitante gebruik van stemmingsregelaars bij een ontoereikende respons op een antipsychoticum bij patiënten met schizofrenie ongeveer 50%. De momenteel beschikbare gerandomiseerde studies staven noch ontkrachten het gebruik van valproaat in combinatie met antipsychotica, hoewel er aanwijzingen zijn voor een sneller effect. Grondiger onderzoek bij resistente patiënten is dan ook noodzakelijk vooraleer er duidelijke aanbevelingen kunnen worden geformuleerd (63). Ondanks het feit dat er studies zijn die geen enkel effect aantoonde (204), zijn er gege-

vens die suggereren dat de combinatie van lamotrigine, meer specifiek met clozapine, de schizofrene pathologie zou kunnen verminderen (10). Hoewel de meeste studies casusbeschrijvingen zijn, hebben bepaalde ervan aangetoond dat de toevoeging van lamotrigine enig effect had bij patiënten die refractair of deels resistent waren tegen clozapine (205): significante daling van de BPRS-score (206-208), beduidende verbetering van de positieve symptomen, de algemene (209-211) en de negatieve symptomen (211).

De behandeling van de negatieve symptomen van chronische schizofrenie blijft een groot klinisch probleem. Er bestaat matig bewijs voor het nut van het gebruik van **antidepressiva** in combinatie met een SGA voor de behandeling van de negatieve symptomen en/of depressie in het kader van schizofrenie (212-216). Een meta-analyse van Micallef et al. (217) toonde een heilzaam effect, echter met een laag betrouwbaarheidsniveau, aan van antidepressiva (tricyclische, SSRI's of andere) bij schizofreniepatiënten met een depressieve symptomatologie. In een Cochrane-meta-analyse van 11 studies betreffende de werkzaamheid van antidepressiva (imipraminederivaten, MAO-remmers, SSRI's en andere soorten) voor de behandeling van een depressieve episode bij schizofrene patiënten gedurende een periode van maximaal twaalf weken, bleken antidepressiva doeltreffender te zijn dan placebo. Een recentere systematische review en meta-analyse van Singh et al. van gerandomiseerde, gecontroleerde studies (23 studies, N = 819), waarin het effect vergeleken werd van antidepressiva en placebo op de negatieve symptomen van chronische schizofrenie, gemeten aan de hand van gestandaardiseerde evaluatieschalen, bracht aan het licht dat antidepressiva in combinatie met antipsychotica doeltreffender zijn in de behandeling van de negatieve symptomen van schizofrenie dan antipsychotica in monotherapie. Het betrof de SSRI's, mirtazapine, reboxetine, mianserine, trazodon en ritanserine. Het gestandaardiseerde, globale, gemiddelde verschil was matig (-0,48) in het voordeel van de antidepressiva (214).

7. Aanbevelingen

Globale evaluatie van de klinische situatie

De eerste stap bij de behandeling van refractaire schizofrenie bestaat uit het controleren of de antipsychotica correct toegediend werden op het vlak van dosis en duur. Ook andere oorzaken van een gebrek aan respons moeten worden overwogen in het kader van de klinische evaluatie, zoals middelenmisbruik, partiële therapietrouw, comedicaatie en polymedicatie, die aanleiding geeft tot farmacokinetische en farmacodynamische interacties, lichamelijke aandoeningen, een kwetsbare sociale situatie of een gebrek aan ondersteuning (7, 8, 10, 218).

Is de antipsychotische behandeling voldoende lang?

Het feit dat er wat tijd verstrijkt tussen het begin van de behandeling en de maximale respons op de behandeling, bemoeilijkt de evaluatie van die respons. Soms kunnen de symptomen verder blijven verbeteren over een periode van 6 maanden (10). Als de patiënt een gedeeltelijke respons vertoont, adviseert de groep experts van Kane et al. (219) om de proefperiode met 4-10 weken te verlengen alvorens over te schakelen op een ander antipsychoticum, en met ongeveer 5-11 weken alvorens een tweede maal over te schakelen op nog een ander. Als de patiënt niet op de behandeling reageert, adviseert diezelfde groep experts om minstens 3 en maximaal 6 weken te wachten vooraleer over te gaan tot een eerste of tweede overschakeling (219). Desalniettemin is een snelle respons (2 weken) op antipsychotica een voorspellende factor voor het latere succes van de behandeling. Hoe later de patiënt reageert op de behandeling, hoe ongunstiger de prognose: de remissie is minder duidelijk en blijft langer uit (11). Hoewel het belangrijk is zo snel en zo intensief mogelijk in te grijpen vanaf het moment waarop de ziekte uitbreekt, is ook het aantal recidieven predictief voor een verminderde respons op de behandeling en het onvermogen om het premorbide niveau te herstellen. De resistentie tegen de behandeling komt al heel vroeg in de evolutie

van de psychose tot stand, meestal voor de derde episode (11).

Clozapine als eerste keuze in de behandeling van TRS

Bij patiënten met een duidelijk gedefinieerde resistentie (volgens de recente definities) moet clozapine beschouwd worden als de eerste keuze voor de behandeling, wegens de superieure werkzaamheid ervan in deze context (10). Er kunnen geen algemene aanbevelingen over de dosering van clozapine gedaan worden. Hoewel Falkai et al. (220) een gemiddelde dosis van 400mg/dag aanraadden, reageren bepaalde patiënten op slechts 100-200mg/dag en andere slechts op doses tot 900mg/dag. In overeenstemming met de klinische praktijk moeten streefdoses tot 400mg/dag gekozen worden. In geval van een gebrek aan respons, ondanks een behandeling van ten minste 8 weken en toereikende bloedconcentraties (> 350ng/ml) (221) van clozapine, moet de volgende stap een verhoging van de dosis tot 900mg/dag zijn, met nauwlettende monitoring van de bijwerkingen. Als er in dat geval nog steeds geen adequate respons optreedt, moet een potentialisatiestrategie (comedicatie) of een combinatiestrategie (polymedicatie) overwogen worden.

In geval van zware intolerantie van clozapine is het aanbevolen over te schakelen op een ander SGA, bij voorkeur risperidon of olanzapine (10). De gegevens van studies naar overschakeling van clozapine op andere SGA suggereren dat wanneer patiënten intolerantie vertonen, de overschakeling van clozapine op olanzapine of risperidon doeltreffend zou kunnen zijn (10).

Monotherapie moet eerder een principe dan een uitzondering zijn

De meeste experten adviseren de toediening van een antipsychoticum in monotherapie vanwege veiligheidsredenen. Buiten clozapine zijn er echter weinig mogelijkheden voor patiënten met ernstige restsymptomen, nadat de antipsychotische monotherapie zonder succes geoptimaliseerd is. Dat is waarschijnlijk de reden waarom verschillende poly- of comediciatiestrategieën

voorgeschreven worden, ondanks het feit dat er geen (of zeer weinig) bewijzen voor deze strategie zijn. Toch is langdurige polymedicatie met twee SGA of comedatie pas gerechtvaardigd na het falen van meerdere behandelingen in monotherapie, met inbegrip van clozapine. Ook antipsychotica met verlengde afgifte moeten worden overwogen (10).

Implementatie van psychotherapeutische interventies

Er dienen bijzondere inspanningen geleverd te worden om de therapietrouw te verbeteren, inclusief psychotherapeutische (in het bijzonder cognitieve en gedragstherapie) en psychosociale interventies (bijv. specifieke programma's om de therapietrouw te verbeteren, psycho-educatie en familiale interventies) (10).

8. Discussie

De meest algemeen aanvaarde definitie van 'TRS' was 'het falen van meerdere farmacologische pogingen om remissie van de positieve symptomen te induceren' (6). Nu stellen wij voor om 'resistentie' te definiëren als 'één van de stadia van non-remissie'. Het begrip 'remissie' kadert in een duur: het wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van diagnostische sleutelsymptomen van zwakke intensiteit, die het functioneren niet beïnvloeden, en dit gedurende ten minste zes maanden. Een respons op de antipsychotische behandeling impliceert de overgang van ziekte naar herstel, gedefinieerd als een verandering van de kritieke symptomen (bijv. een daling van de PANSS-score met minstens 20% vergeleken met de initiële score). Het gaat dus om een globale verbetering. Als die partieel is, spreken we over 'resolutie', wat betekent dat het geheel van diagnostische symptomen op een voldoende laag niveau is om geen invloed te hebben op het functioneren. Of het nu definitief (genezing) of tijdelijk (herstel) is, om beschouwd te worden als remissie, moet die verbetering ten minste zes maanden duren (222). Een vroege behandeling, gevolgd door een minimale onderbreking van de behandeling, vormt de hoeksteen van de herhalpreventie.

* Het ontbreken van een antwoord of door een gedeeltelijk en/of onvoldoende antwoord na 2 opeenvolgende behandelingen met antidepressiva van een verschillende farmacologische klasse, die werden toegediend volgens dosis en duur die volstaan.

Referenties

1. Dammak M. Treatment-resistant schizophrenia: prevalence and risk factors. <http://dx.doi.org/10.5772/52430>.
2. Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2000;71(4):373-84.
3. Teo C, Zai C, Borlido C, Tomasetti C, Strauss J, et al. Analysis of treatment-resistant schizophrenia and 384 markers from candidate genes. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(11):807-11.
4. Huber CG, Naber D, Lambert M. Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(12): 2027-38.
5. Lambert M, Naber D, Huber CG. Management of incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(12): 2039-51.
6. Meltzer HY, Lee M, Cola P. The evolution of treatment resistance: biologic implications. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2 Suppl 1): 5S-11S.
7. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl): 1-56.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (updated edition), 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>. Last update: 25 January 2013.
9. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:135-49.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(5):318-78.
11. De Nayer, et al. Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques: un nouveau paradigme. *Neurone* 2013;18(10) (Suppl).
12. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170(6):609-15.
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.

14. Hamdani M. Pharmacogénétique de la schizophrénie. Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie 2007.
15. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
16. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007;52(1):46-54.
17. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11(3): 227-40.
18. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
19. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012;197(1-2):1-6.
20. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):54-62.
21. Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *J Neurochem* 2012;120(3):371-84.
22. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93.
23. May PR, Dencker SJ, Hubbard JW. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders (pp. 22-3). In: Dencker SJ, Kulhanek F (Eds). *Treatment resistance in schizophrenia*. Braunschweig (Germany): Vieweg-Verlag; 1988.
24. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(4):551-61.
25. Agid O, Schulze L, Arenovich T, Sajeev G, McDonald K, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1017-22.
26. Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72(11):1439-44.
27. Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, Conley R, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2011;187(1-2):42-8.
28. Derks EM, Fleischacker WW, Boter H, Peuskens J, Kahn RS. EUFEST Study Group. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of non-response? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):176-80.
29. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A, Maier W, Klingberg S, et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196(6):460-6.
30. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischacker WW, Davidson M, et al. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009;115(2-3):97-103.
31. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Llorca J, et al. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10):1511-21.
32. Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, Koen L, Niehaus DJ, et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry* 2006a;67(11):1707-12.
33. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006b;163(4):743-5.
34. Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, et al. HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004;185:18-24.
35. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744-52.
36. Pickar D, Owen RR Jr, Litman RE, Hsiao JK, Su TP. Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 129-32.
37. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, McMeniman M, Schooler NR, et al. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):420-4.
38. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):475-82.
39. Alvir JM, Woerner MG, Gunduz H, Degreaf G, Lieberman JA. Obstetric complications predict treatment response in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29(3):621-7.
40. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1785-1804.
41. Dell'Osso B, Glick ID, Baldwin DS, Altamura AC. Can long-term outcomes be improved by shortening the duration of untreated illness in psychiatric disorders? A conceptual framework. *Psychopathology* 2013;46(1):14-21.
42. Bottéro A. Durée de la psychose non traitée: un bilan d'étape. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats* 2009;37: 13-5.
43. Lieberman JA, Koren AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, et al. **Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia.** *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 9): 5-9.
44. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24(1):75-85.
45. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, Conley R, Kapur S, et al. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the SIRS (Schizophrenia International Research Society) Congress at Florence, Italy, April 10-14, 2010.
46. Chen EY, Hui CL, Lam MM, Chiu CP, Law CW, et al. Maintenance treatment with **quetiapine** versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c4024.
47. Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Seemüller F, et al. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):183-8.
48. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, Kinon BJ, Baker RW, et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1163-71.
49. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kolack-Walker S, et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):230-40.
50. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1228-35.
51. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.
52. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):1-18.
53. Caspi A, Davidson M, Tamminga CA. Treatment-refractory schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6(1):61-70.
54. Plesnicar BK. Personalized antipsychotic treatment: the adverse effects perspectives. *Psychiatr Danub* 2010 Jun;22(2):329-334.
55. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008;9(8):738-84.
56. Steimer W. Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32(4):381-6.
57. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2011;11(1):1-14.
58. Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396(1):90-4.

59. De Gregori M, Allegri M, De Gregori S, Garbin G, Tinelli C, et al. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab* 2010;11(3):276-82.
60. Blanc O, Brousse G, Meary A, Leboyer M, Llorca PM. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(2):139-60.
61. Nnadi CU, Malhotra AK. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9(4):313-18.
62. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(11):689-723.
63. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, Dubois V, Gillain B, et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neuron* 2008;13(7) (Suppl).
64. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5):442-73.
65. Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1147-51.
66. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, et al. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2011;33(1):21-4.
67. Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui N, Furukori H, et al. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(3):291-4.
68. Wang L, Yu L, Zhang AP, Fang C, Du J, Gu NF, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2007;21(8):837-42.
69. Doude van Troostwijk LJ, Koopmans RP, Vermeulen HD, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci* 2003;20(4-5):451-7.
70. Melkersson KI, Scordomg, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(5):697-704.
71. Aitchison KJ, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff AJ, et al. Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(3):388-94.
72. Kakiyama S, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(2):71-8.
73. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(4):261-8.
74. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr Res* 2013;149(1-3):1-14.
75. Fleeman N, McLeod C, Bagust A, Beale S, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(3):1-157, iii.
76. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry--a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des* 2010;16(2):136-44.
77. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(1):9-37.
78. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007;12(8):707-47.
79. Zalsman G, Frisch A, Lev-Ran S, Martin A, Michaelovsky E, et al. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(3):183-85.
80. Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141(1):6-10.
81. Kohn Y, Epstein RP, Heresco-Levy U, Shapira B, Nemanov L, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(1):39-43.
82. Rietschel M, Naber D, Oberländer H, Holzbach R, Fimmers R, et al. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996;15(5):491-6.
83. Shaikh S, Collier DA, Sham P, Pilowsky L, Sharma T, et al. Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Am J Med Genet* 1995;60(6):541-5.
84. Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, et al. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(11):912-7.
85. Shaikh S, Collier D, Kerwin RW, Pilowsky LS, Gill M, et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 1993;341(8837):116.
86. Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(5):631-37.
87. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2006;163(3):529-31.
88. Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Müller DJ, Ni X, et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181(1):179-87.
89. Arranz MJ, Li T, Munro J, Liu X, Murray R, Collier DA, et al. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 1998;8(6):481-4.
90. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(6):1021-8.
91. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1593-5.
92. Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, Song HL, Tu PC, et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport* 1999;10(1):57-60.
93. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(2):123-32.
94. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):1092-4.
95. Arranz MJ, Collier DA, Munro J, Sham P, Kirov G, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996;217(2-3):177-8.
96. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346(8970):281-2.
97. Nöthen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberländer H, Möller HJ, et al. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346(8979):908-9.
98. Masellis M, Paterson AD, Badri F, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. Genetic variation of 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346(8982):1108.
99. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Möller HJ, Propping P, et al. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. *Neuroreport* 1997;8(8):1999-2003.
100. Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, Ball DM, Sham P, et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. *Neuroreport*

- 1995;7(1):169-72.
101. Reynolds GP, Arranz B, Templeman LA, Fertuzinhos S, San L. Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naïve psychotic patients. *Am J Psychiatry* 2006;163(10):1826-9.
102. Wong AH, Van Tol HH. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1091-9.
103. Pohjalainen T, Rinne JO, Någren K, Lehtikainen P, Anttila K, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3(3):256-60.
104. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999; 4(3):290-6.
105. Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(6):387-91.
106. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):763-72.
107. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32(2):93-9.
108. Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, et al. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics* 1995;27(2):274-79.
109. Ellingrod VL, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. 5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):622-4.
110. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355(9215):1615-6.
111. Mata-Pastor I, Arranz-Calderón MJ, Beperet-Urmeneta M, Pérez-Nievas F, Sham P, et al. [Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine]. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30(5):265-71.
112. Zhang JP, Lencz T, Geisler S, DeRosier P, Bromet EJ, et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):285-8.
113. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatt JE, et al. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):11-3.
114. Bird JM. Computed tomographic brain studies and treatment response in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1985; 30(4):251-4.
115. Smith RC, Baumgartner R, Ravichandran GK, Mauldin M, Burd A, et al. Lateral ventricular enlargement and clinical response in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1985;14(3):241-53.
116. Schulz SC, Sinicropo P, Kishore P, Friedel RO. Treatment response and ventricular brain enlargement in young schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1983;19(3):510-2.
117. Kaplan MJ, Lazoff M, Kelly K, Lukin R, Garver DL. Enlargement of cerebral third ventricle in psychotic patients with delayed response to neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1990;27(2):205-14.
118. Mauri MC, Vita A, Giobbio GM, Ferrara A, Dieci M, Bitetto A, et al. Prediction of response to haloperidol in schizophrenia: neuroendocrine, neuromorphological and clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(1):3-7.
119. Lewine RR, Risch SC, Risby E, Stipetic M, Jewart RD, et al. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148(9):1189-94.
120. Mitelman SA, Buchsbaum MS. Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. *Int Rev Psychiatry* 2007;19(4):345-57.
121. Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Brickman AM, Miozzo R, Prikryl R, et al. Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;64(1):53-62.
122. Szeszko PR, Narr KL, Phillips OR, McCormack J, Sevy S, et al. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(3):569-78.
123. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertensma, van Haren NE, van der Tweel I, et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):244-50.
124. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull* 2013; 39(6):1363-72.
125. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):128-37.
126. Floris M, Detraux J, Geerts P. Neuroprotection, schizophrénie, et antipsychotiques: revue systématique de la littérature. *Acta Psychiatr Bel* 2010;110(2):8-21.
127. Fallon P, Dursun S, Deakin B. Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: characteristics of relapse in treatment-compliant patients. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2(1):13-22.
128. Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, et al. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1012-20.
129. Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):999-1009.
130. Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neurosci Ther* 2011;17(2):118-32.
131. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(1): 3-13.
132. Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* 2008;77(2):69-77.
133. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):309-14.
134. Kane JM. The use of higher-dose antipsychotic medication. Comment on the Royal College of Psychiatrists' consensus statement. *Br J Psychiatry* 1994;164(4):431-2.
135. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):990-9.
136. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):518-26.
137. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
138. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(4):715-23.
139. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3): 1-23.
140. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166(2):152-63.
141. Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, Mintz J, Marder SR, et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1374-9.
142. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(6):325-30.
143. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154(6):799-804.

144. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, et al. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999;25(2):223-32.
145. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, et al. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):726-32.
146. Kee KS, Kern RS, Marshall BD Jr, Green MF. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res* 1998;31(2-3):159-65.
147. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):255-62.
148. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):499-504.
149. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):294-8.
150. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Péré JJ, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(8):1305-13.
151. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
152. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
153. Altamura AC, Velonà I, Curreli R, Mundo E, Bravi D. Is olanzapine better than haloperidol in resistant schizophrenia? A double-blind study in partial responders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2002;6:107-11.
154. Breier A, Hamilton SH. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45(4):403-11.
155. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33(1-2): 95-101.
156. Chiu NY, Yang YK, Chen PS, Chang CC, Lee IH, et al. Olanzapine in Chinese treatment-resistant patients with schizophrenia: an open-label, prospective trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57(5):478-84.
157. Karagianis JL, LeDrew KK, Walker DJ. Switching treatment-resistant patients with schizophrenia or schizoaffective disorder to olanzapine: a one-year open-label study with five-year follow-up. *Curr Med Res Opin* 2003;19(6):473-80.
158. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, et al. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10):931-5.
159. Martín J, Gómez JC, García-Bernardo E, Cuesta M, Alvarez E, et al. Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. The Spanish Group for the Study of Olanzapine in Treatment-Refractory Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58(11):479-83.
160. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001;49(1):52-63.
161. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(3):121-31.
162. Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):213-23.
163. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1): 130-6.
164. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(1):28-33.
165. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;(17): 54-9.
166. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, et al. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001;48(1):155-8.
167. Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994;55(2):44-9.
168. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 10):31-41.
169. Barbui C, Signoretto A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35(2):458-68.
170. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD006324.
171. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(3):165-82.
172. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;92(1-3):90-4.
173. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, et al. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(6):350-5.
174. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):63-72.
175. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354(5):472-82.
176. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:235-44.
177. Cipriani A, Accordini S, Nosè M, Purgato M, Giralda F, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(4):533-7.
178. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Scimeca G, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):93-9.
179. Barbui C, Accordini S, Nosè M, Stroup S, Purgato M, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: a randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(3):266-73.
180. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(8):1115-25.
181. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):720-31.
182. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2): 142-7.
183. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A

- double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
184. Weiner E, Conley RR, Ball MP, Feldman S, Gold JM, et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(11):2274-83.
 185. Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, Dressing H, Zink M. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(6):216-20.
 186. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Shwartz S, Weizman A, et al. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(1):23-6.
 187. Mitsionis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, et al. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(2):373-7.
 188. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007;21(4):453-6.
 189. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Invest* 2006;26(3):117-24.
 190. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):924-5.
 191. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):215-6.
 192. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(2):129-30.
 193. Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry* 2001;62(8):605-8.
 194. Reinstein MF, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest* 1999;18:99-104.
 195. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 1997;42(6):522-3.
 196. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):395-7.
 197. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):56-8.
 198. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(5):284-6.
 199. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(5):500-3.
 200. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, et al. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):121-30.
 201. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1003-11.
 202. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1212.
 203. Citrome L, Goldberg JF, Stahl SM. Toward convergence in the medication treatment of bipolar disorder and schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):28-42.
 204. Vayisoğlu S, Anil Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, Karahan S, Karıcı O, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013;143(1):207-14.
 205. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109(1-3):10-4.
 206. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, Benadhira R, Degrasat K, et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.
 207. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
 208. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(10):950.
 209. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
 210. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blararu M, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
 211. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
 212. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2): CD002305.
 213. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589-99.
 214. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197(3):174-79.
 215. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005581.
 216. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2005;80(1):85-97.
 217. Micallef J, Fakra E, Blin O. Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):263-9.
 218. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
 219. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 12:5-19.
 220. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.
 221. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
 222. De Nayer A, Masson A, Delatte B, Domken M-A, Floris M, et al. La rémission dans la schizophrénie. *Neurone* 2006;11(6) (Suppl).

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

