



Dosering en vorm van antipsychotica tijdens de verschillende fasen van de behandeling van schizofrene stoornissen

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

INHOUD

1. Inleiding	3
1.1. Inleidende opmerkingen	
1.2. Schema van het artikel	
2. Gepubliceerde aanbevelingen voor de dosering en de vorm van antipsychotica tijdens de verschillende fasen van schizofrene stoornissen	4
2.1. Prodromale fase	4
2.2. Eerste episode	4
2.2.1. Dosering	
2.2.2. De vorm van de AP	
2.2.3. Verandering van behandeling (<i>switching</i>)	
2.2.4. Polymedicatie	
2.3. Recidief van psychose	6
2.3.1. Hyperacute fase (eerste 24-48 uur)	
2.3.1.1. Dosering	
2.3.1.2. De vorm van de AP	
2.3.2. Acute exacerbatie (na de eerste 24-48 uur)	
2.3.2.1. Dosering	
2.3.2.2. De vorm van de AP	
2.4. Onderhoudsfase	9
2.4.1. Dosering	
2.4.2. Therapietrouw	
2.4.3. De vorm van de AP	
2.4.4. De duur van de behandeling	
2.4.5. Verandering van behandeling (<i>switching</i>)	
2.4.6. Polymedicatie	
2.5. Therapieresistente patiënten	14
2.5.1. Dosering	
2.5.2. Verandering van behandeling (<i>switching</i>)	
2.5.3. Polymedicatie	
3. Conclusie	15

1. Inleiding

1.1. Inleidende opmerkingen

De laatste twintig jaar zijn er veel geneesmiddelen bijgekomen voor de behandeling van psychosen. Vroeger vormden de klassieke antipsychotica (AP) de hoeksteen van de behandeling van schizofrenie. Ze veroorzaken echter bijwerkingen op korte en lange termijn. Zo krijgt tot 70% van de patiënten extrapiramidale symptomen (EPS). De ontwikkeling van de nieuwe "atypische" AP heeft een omwenteling teweeggebracht in de behandeling van schizofrenie. De nieuwe AP zijn doorgaans doeltreffender, worden beter verdragen en veroorzaken significant minder ernstige EPS dan de oude AP.

Meerdere decennia na de invoering van de AP is er nog steeds discussie over de optimale dosering. In de klinische praktijk worden, vooral van de klassieke AP, helaas nog vaak hoge doses gegeven, gaande van 0,5 tot 140mg Haldol-equivalenten/d (1, 2). De prevalentie van bijwerkingen correleert met de dosis en de duur van de behandeling. Veel patiënten krijgen onnodig hoge en potentieel gevaarlijke doses (3).

Er bestaan slechts enkele studies die de situatie in de reële klinische praktijk weerspiegelen. De meeste werden uitgevoerd bij zorgvuldig geselecteerde patiënten, patiënten met een acute psychose en weinig comorbide stoornissen. Patiënten die nog andere geneesmiddelen krijgen, worden vaak uitgesloten. De doseringen die worden aanbevolen op grond van strikt gecontroleerde studies, vormen niet de beste strategie in de dagelijkse praktijk.

Hoewel nagenoeg algemeen wordt aangenomen dat een geïntegreerde aanpak (motiverend gesprek, sociale reïntegratie, cognitieve en gedragstherapie, gezinsinterventie...) beter is bij de behandeling van schizofrenie dan een routine medicamenteuze behandeling, zullen we hier alleen de psychofarmacologische behandeling beschouwen. In dit artikel bespreken we de verschillende stadia van schizofrene stoornissen en de beschikbare informatie over de aanbevolen dosering en de verschillende vormen van de antipsychotica.

1.2. Schema van het artikel

We onderscheiden vier fasen:

- prodromale fase,
- eerste episode,
- recidief van psychose,
- onderhoudsfase.

We zullen het ook hebben over therapieresistentie (4-8).

Bij een recidief onderscheiden we de volgende twee fasen: hyperacute fase en acute exacerbatie. Onder hyperacute fase verstaan we de eerste 24-48 uur en onder acute exacerbatie een periode van hoogstens 2-6 weken na de eerste 24-48 uur.

Voor elke fase onderzoeken we aan de hand van de beschikbare gegevens de volgende aspecten: dosering, therapietrouw, wijze van toediening, de duur van de behandeling, verandering van behandeling (*switching*) en polymedicatie.

De equivalentie van doses van verschillende AP is een belangrijk punt. Men kan die informatie ten dele afleiden van hun affiniteit voor de dopamine-receptoren (**Tabel 1**). Kane et al. (2003) hebben recentelijk aan 50 Amerikaanse experts inzake medicamenteuze behandeling van psychosen gevraagd een dosisequivalentie op te stellen tussen risperidon (RIS) en de nieuwe AP (9) (**Tabel 2**).

Tabel 1: Dosisequivalentie van de klassieke AP (10, 11).

	1mg HAL-equi.	100mg CHLOOR-equi.
Fenothiazines		
Thioridazine (Melleril®)	60mg	100mg
Promazine (Prazine®)	100mg	200mg
Chloorpromazine (Largactil®)	80mg	100mg
Flufenazine (Sevinol®) (N/A)	1mg	2mg
Perfenazine (Trilafon®)	8mg	10mg
Thiopropazine (Majeptil®)	1mg	2mg
Levomepromazine (Nozinar®)	60mg	100mg
Butyrofenonen		
Haloperidol (Haldol®)	1mg	2mg
Droperidol (Dehydrobenzperidol®)	2mg	2mg
Pipamperon (Dipiperon®)	60mg	100mg
Benperidol (Frenactil®)	0,5mg	2mg
Bromperidol (Impromen®)	1mg	2mg
Difenylbutylpiperidines & piperazines		
Pimozide (Orap®)	0,7mg	2mg
Thioxanthenen		
Zuclopenthixol (Clopixol®)	5mg	25mg
Flupentixol (Fluanxol®)	1mg	5mg
Benzamides		
Sulpiride (Dogmatil®)	100mg	200mg
Andere cyclische structuren		
Clotiapine (Etumine®)	8mg	100mg
Loxapine (Loxapac®)	10mg	15mg
(N/A): niet beschikbaar		

2. Gepubliceerde aanbevelingen voor de dosering en de vorm van antipsychotica tijdens de verschillende fasen van schizofrene stoornissen

2.1 Prodromale fase

Hoewel enkele studies hebben aangetoond dat antipsychotica nuttig kunnen zijn tijdens de prodromale fase van schizofrenie, blijft de toediening ervan tijdens deze fase controversieel.

Het positieve syndroom wordt voorafgegaan door een lange prodromale periode van specifieke symptomen en toenemende functionele stoornissen. Die functionele afwijkingen wettigen een vroege interventie (12).

Er werden maar enkele studies uitgevoerd die

betrekking hebben op de prodromale fase (**Tabel 3**). Een gecontroleerde gerandomiseerde studie (12) heeft 2 interventies vergeleken bij 59 patiënten die kans liepen om te evolueren naar een eerste episode van psychose. Een interventie gebaseerd op een tegemoetkoming aan de noodzakelijke behoeften werd vergeleken met een specifieke preventieve interventie waarbij risperidon in lage dosis (gemiddeld 1,3mg/d) toegediend werd in combinatie met cognitieve gedragstherapie. Het risico op een vroegtijdige ontwikkeling naar psychose was kleiner met de medicatie en de therapie. Ook de studie van Cannon et al. (13) laat uitschijnen dat lage doses risperidon (gemiddeld 1,04mg/d) doeltreffend zijn bij patiënten met prodromale symptomen. Nog een andere studie stelt dat ook olanzapine (6,2mg/d ± 3,2) doeltreffend is bij de behandeling van prodromale symptomen. Niettegenstaande het belang van deze resultaten moeten de voordelen van behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van een dergelijke behandeling die eventueel niet noodzakelijk is. Verder onderzoek is dus aangewezen vooraleer duidelijke richtlijnen kunnen worden geformuleerd (15).

Richtlijnen voor de dosering van de medicatie tijdens de prodromale fase:

- RIS: 0,5-1mg/d,
- OLZ: 2,5-5mg/d,
- ARIPI: 10mg/d

N.B: De voordelen van een behandeling moeten worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van een zinloze behandeling.

2.2 Eerste episode

De keuze van de behandeling, de dosering en de wijze van toediening tijdens een eerste episode zijn punten die nog niet zijn opgelost: het is alleszins beter atypische antipsychotica voor te schrijven, al dan niet samen met benzodiazepines, dan een combinatie van typische en atypische AP.

Patiënten met een eerste episode zijn zeer gevoelig voor geneesmiddelen en de bijwerkingen ervan (16, 17). Als er weinig bijwerkingen, zoals ESP, optreden, zal de therapietrouw beter zijn (17).

2.2.1. Dosering (Tabel 4)

Bij een eerste episode van schizofrenie verkiezen de patiënten de nieuwe AP in een dosering die aan de ondergrens ligt van het standaarddoseringsinterval (3, 31).

Peuskens et al. (2003) hebben in België een groot-schalige (13 psychiatrische ziekenhuizen), prospectieve, naturalistische studie uitgevoerd bij 1.463 patiënten met psychotische stoornissen. De patiënten

Tabel 2: Dosis-equivalentie van de nieuwe AP (9).

	RIS 1mg	RIS 2mg	RIS 4mg	RIS 6mg	RIS 10mg
Clozapine (CLZ)	75	175	350	500	700
Olanzapine (OLZ)	5	7,5	15	20	30
Quetiapine (QUE)	100	225	450	600	825
Ziprasidon (ZIPRAS)	40	60	120	160	200
Aripiprazol (ARIPI)	5	10	15	25	30

Tabel 3: Doses die werden gebruikt in studies betreffende de prodromale fase (12-14).

Studie	RIS	OLZ	QUE	AMI (amisulpride)	ARIPI	Opmerkingen
McGlashan et al. (2003)		6,2 ± 3,2mg/d				Placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 1 jaar
Cannon et al. (2002)	1,04 ± 0,12mg/d					Open studie van 12 weken
McGorry et al. (2002)	1,3mg/d					Gecontroleerde gerandomiseerde studie van 1 jaar
Spreiding	0,92-1,3mg/d	3-9,4mg/d				
Klinische ervaring van de groep *	0,5-1mg/d (3 antwoorden, 5 nooit gedaan)	2,5-5mg/d (2 antwoorden, 6 nooit gedaan)	Niemand heeft het gebruikt, geen aanbevelingen	Niemand heeft het gebruikt, geen aanbevelingen	10mg (1 antwoord, 7 nooit gedaan)	

* Klinische ervaring van de groep: consensus van de groep, gestemd tijdens de voorbereiding van het artikel.

Tabel 4: Dosering van de nieuwe AP die werden gebruikt in studies bij patiënten met een eerste episode (13, 18-29).

Studie	RIS	OLZ	QUE	AMI	Opmerkingen
Montes et al. (2003)	5,4 ± 2,2mg/d	13,5 ± 5,2mg/d			Naturalistische studie van 6 maanden
Pantelis & Lambert (2003)				Niet-affectieve psychose 300mg/d (3 weken), 800mg/d (na 3 weken als de toestand niet verbeterd)	Review
Pilowsky et al. (2002)			400mg/d		Studie van 6 maanden
Cannon et al. (2002)	1,83 ± 0,5mg/d				Open studie van 8 weken
Merlo et al. (2002)	2-4mg/d				Dubbelblinde studie van 8 weken
Lecrubier et al. (2001)				600mg/d (startdosis), 800mg/d (adequate dosis)	Franse klinische opinie
Kontaxakis et al. (2000)	2,70 ± 0,89mg/d				Naturalistische studie van 8 weken
Suhiyoshi (2000)	1,5 ± 0,5mg/d				Naturalistische studie
Emsley (1999)	6,1mg/d				Dubbelblinde studie van 6 weken
McGorry (1999)	2,8mg/d				10 weken
Sanger et al. (1999)		11,6 ± 5,9mg/d			Prospectieve dubbelblinde studie van 6 weken
Kopala et al. (1998)	3,9 ± 1,3mg/d				Open studie van 12 weken
Kopala et al. (1997)	4,7 ± 1,5mg/d				Open studie
RIS-INT-35 studiegroep	1-6mg/d (flexibele dosis)				Gecontroleerde gerandomiseerde studie
Spreading	1-7,6mg/d	5,7-18,7mg/d	400mg/d	300-800mg/d	
Klinische ervaring van de groep	1-4mg/d	7,5-20mg/d	300-900mg/d	400-1.200mg/d	

werden regelmatig geëvalueerd met de PECC**.

Tabel 5 toont de gemiddelde dosis per patiënt voor de drie nieuwe AP die het meest worden gebruikt, en voor alle nieuwe AP samen (weergegeven in risperidon-equivalenten). De doses die door die auteurs werden aanbevolen, waren iets lager dan de doses die door de internationale consensus werden aanbevolen (de aanbevolen dosering bedroeg 2-4mg RIS-equivalenten voor de nieuwe AP, en 3mg HAL-equivalenten voor de klassieke AP) (32).

** PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) is een evaluatieschaal die onlangs werd ontwikkeld voor evaluatie en follow-up van ambulante of opgenomen psychotische patiënten. Met die schaal kan men precies en doorheen de tijd de verschillende domeinen evalueren die pertinent zijn voor de patiënt en voor het plannen en het evalueren van de interventies (33).

De auteurs besloten dat de gemiddelde dosis per patiënt van de nieuwe AP iets hoger is dan de bovengrens van het aanbevolen doseringsinterval. Ook blijkt dat bij een eerste episode in 41% van de gevallen een hoge dosis van de nieuwe AP wordt voorgeschreven.

Kane et al. (2003) hebben geprobeerd bij experts een consensus te bereiken over vragen waar in de literatuur geen afdoend antwoord op wordt gegeven.

De doseringen die door de experts worden aanbevolen, leunen dicht aan bij de doseringen die in de bijsluiters worden vermeld (9) (**Tabel 6**).

Tabel 5: Gemiddelde dosis van de nieuwe AP in België bij patiënten met een eerste episode (32).

Geneesmiddel	Gemiddelde dosis
RIS	3,9 ± 1,5
OLZ	14 ± 6,5
CLZ ^a	290,5 ± 181,1
RIS-equivalenten	4,3 ± 2,1

^a Indicatie voorbehouden voor resistente gevallen (nota van de groep).

Tabel 6: Aanbevelingen van Amerikaanse experts voor de dosering bij de behandeling van een eerste episode (volgens 9).

Nieuwe AP	Behandeling (mg/d)***
RIS	2,5-5,0
CLZ	300-500
OLZ	10-20
QUE	350-700
ZIPRA	100-160
ARIPI	10-20

***Bij het starten van een oraal antipsychoticum waarvan de dosis niet moet worden aangepast, of van een langwerkend injecteerbaar antipsychoticum, raden de experts aan te beginnen met een lage dosis en de dosis daarna te verhogen volgens de respons en de bijwerkingen, dan wel te beginnen met een matig hoge dosis. De experts zijn geen voorstander van een vrij hoge startdosis die nadien zo mogelijk wordt verlaagd.

2.2.2. De vorm van de AP

In de bovenvermelde studies werden telkens tabletten gebruikt. Er bestaan evenwel nieuwe vormen van AP (smelttabletten, langwerkende injectie). Met die vormen kan het probleem van "cheeking" worden omzeild (doen alsof men het geneesmiddel inneemt).

2.2.3. Verandering van behandeling (switching)

Switching vormt een hoofdstuk apart dat ons te ver zou leiden. We vermelden daarom enkel de verschillende strategieën: *overlap-tapering*, *cross-tapering*, plotselinge stopzetting met of zonder titratie.

2.2.4. Polymedicatie

Uit de naturalistische studie van Wampers et al. (2002) blijkt duidelijk dat de nieuwe AP bij een eerste episode (n = 181) vaak in monotherapie worden gegeven (49,5% versus 37,2% bij chronische schizofrenie). 52,4% van de patiënten met een eerste episode onder combinatietherapie krijgt nieuwe AP in combinatie met zowel sedatieve en incisieve klassieke AP toegediend. De rest (47,6%) wordt behandeld met nieuwe AP enkel in combinatie met sedatieve klassieke AP. Met andere woorden, polymedicatie is een frequent gegeven, hoewel dit minder vastgesteld wordt bij patiënten met een eerste episode (34).

In augustus-september 2003 heeft onze groep bij Belgische artsen een enquête uitgevoerd omtrent het gebruik van antipsychotica (EEPA: Enquête sur l'Emploi Pratique des Antipsychotiques). 115 artsen hebben de vragenlijst ingevuld. We wilden daarmee nagaan hoe antipsychotica worden voorgeschreven en wat de verwachtingen en noden van artsen zijn betreffende het type en de vorm van de antipsychotica volgens de verschillende fasen van de behandeling en de aard van de diagnose. Daarbij is gebleken dat voor behandeling van agitatie bij een eerste episode van psychose de medische keuze doorgaans uitgaat naar een nieuw antipsychoticum, alleen of in combinatie met een benzodiazepine.

Richtlijnen voor de dosering van de behandeling bij een eerste episode:

- RIS: 1-4mg/d,
- OLZ: 7,5-20mg/d,
- QUE: 300-900mg/d,
- AMI: 400-1.200mg/d

2.3 Recidief van psychose

2.3.1 Hyperacute fase (eerste 24-48 uur)

De hyperacute fase wordt bij voorkeur behandeld met een nieuw antipsychoticum, liefst gekenmerkt door een kalmerende werking, in de vorm van een smelttablet of parenteraal.

Acute psychotische agitatie is een frequent voorkomend probleem op psychiatrische spoedgevallendiensten. Vaak is een onmiddellijke interventie vereist om de symptomen te verlichten en om te verhinderen dat de patiënt een gevaar zou vormen voor zichzelf of anderen (35). Onlangs werden meerdere studies over de hyperacute fase gepubliceerd (**Tabel 7**). Wat volgt, zal dan ook vrij uitgebreid zijn.

De behandeling van agitatie met AP is gestoeld op het sedatief effect. De toediening van klassieke AP in hoge doses heeft echter zijn beperkingen aangetoond door het voorkomen van invaliderende en onaangename bijwerkingen. Wat de nieuwe AP betreft, dient de voorkeur te worden gegeven aan deze met een sterk sedatief effect die dan in een hoge dosis in monotherapie toegediend worden. Een alternatieve aanpak bestaat uit een tijdelijke combinatie van het incisieve effect van de niet-sedatieve AP van de tweede generatie met sedativa (benzodiazepines, antihistaminica, klassieke AP). Volgens De Nayer (1998) vormen de nieuwe AP in monotherapie de "elegantste" en "meest vernieuwende" strategie om agitatie te behandelen, maar wordt die strategie niet genoeg toegepast (36).

2.3.1.1. Dosering

Het is niet aangewezen de eerste dagen van de behandeling hoge doses van klassieke AP toe te dienen ("snelle sedatie") gezien het risico van bijwerkingen (37).

2.3.1.2. De vorm van de AP

Men denkt – vaak ten onrechte – dat een geagiteerde patiënt niet per os kan worden behandeld. Perorale toediening is echter vaker mogelijk dan men denkt, zelfs in de acute fase. Volgens Allen et al. (2001) neemt 79% van de artsen op psychiatrische spoedgevallendienst slechts in 1/5 van de gevallen intrusieve maatregelen (vastbinden/isolatie/IM) (51).

Volgens die studie zijn de indicaties voor een acute IM toediening:

- gevaar voor zichzelf, de zorgverstrekkers of anderen;
- herhaalde weigering na meerdere pogingen tot samenwerking;
- keuze van de patiënt (uitzonderlijk).

Het enige nieuwe antipsychoticum dat in België IM kan worden toegediend, is olanzapine. De aanbevolen initiële dosering bij injectie van olanzapine bedraagt 10mg in de vorm van een enkele intramusculaire injectie. Die gegevens zijn gebaseerd op studies met patiënten die in staat zijn een informed consent te tekenen. Naargelang van de klinische toestand kan een lagere dosis (5mg of 7,5mg) worden toegediend. Een tweede injectie van 5-10mg kan worden toegediend 2 uur na de eerste in functie van de klinische toestand. De maximale dagdosis van olanzapine bedraagt 20mg en omvat niet meer dan 3 injecties in 24 uur. Olanzapine IM heeft een sterker sedatief effect dan equivalente orale doses (andere kinetiek). Recente gegevens wijzen er echter op dat OLZ IM niet mag worden gecombineerd met BDZ. Zuclopenthixolacetaat (Acutard®) is een depotvorm die 48-72 uur lang werkt. Dat geneesmiddel wordt echter weinig gebruikt omdat zijn intensiteit, zijn werkingsduur en zijn bijwerkingen onvoorspelbaar zijn. Na parenterale toediening moeten de vitale tekenen worden gevolgd (3).

IV toediening is enkel aangewezen in uitzonderlijke omstandigheden (3). Wat de behandeling van agitatie met duidelijke psychotische elementen ongeacht de ernst ervan betreft, leert de bovenvermelde studie (EEPA) dat Belgische artsen eerst een IM toediening zouden kiezen en daarna gewone tabletten. De medicatie zou niet vaak IV worden toegediend. Als de conventionele AP en de nieuwe antipsychotica in alle vormen zouden bestaan, zouden Belgische artsen een nieuw antipsychoticum in de vorm van smelttabletten of IM verkiezen.

Richtlijnen voor de dosering van de behandeling tijdens de hyperacute fase (eerste 24-48 uur):

- RIS: 2-4mg/d
- OLZ: 7,5-20mg/d
- QUE: 300-600mg/d
- AMI: ± 800mg/d

2.3.2 Acute exacerbatie (na de eerste eerste 24-48 uur)

Deze fase veronderstelt een behandeling van meerdere maanden, hetgeen dan ook een probleem van therapietrouw doet ontstaan. De voorkeur moet worden gegeven aan atypische AP, bij voorkeur een injecteerbare vorm van een langwerkend preparaat.

2.3.2.1. Dosering

De dosering van de klassieke AP bij een acute episode bedraagt 6 tot 20mg haloperidol-equivalenten per dag gedurende minstens 6 weken. Men dient de minimale doeltreffende dosis te geven (3). Bij lagere doses neemt het risico van suboptimale respons sterk toe. Er bestaan te weinig gegevens die erop wijzen dat hogere doses beter zouden werken.

Tabel 7: Doses die werden gebruikt in studies in de hyperacute fase (35, 38-50).

Studie	RIS	OLZ	QUE	AMI	ZIPRA	Opmerkingen
Currier et al. (2004)	een enkele orale dosis van RIS 2mg (Moeibaar concentraat)					Prospectieve gerandomiseerde studie
Baker et al. (2003)		SVID 28,84mg (d1) GKP 10mg SVID 30, 30mg (d2) GKP 10mg				Gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 4 dagen
Beijeman et al. (2002)	2- 6mg p.o. per dag					Prospectieve naturalistische studie
Veser et al. (2002)	2mg					Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van 90 minuten
Kinon et al. (2002)		10-20mg/d p.o.				Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 3 weken
Baciu & Braendle (2002)	2,0 - 3,1mg					Prospectieve studie, gemiddelde observatieperiode van 2,15 weken
Daniel (2002)					IM 10mg om de 2 uur zo nodig of 20mg om de 4 uur zo nodig tot 40mg/d	Klinisch artikel
Currier & Simpson (2001)	2mg (per os) (60 min.)					Prospectieve niet-gerandomiseerde studie met blinde evaluatie, met twee armen (naturalistische studie)
Osser & Sigadel (2001)	2 x 1mg (d1) 2 x 2mg (d2)					Synthese
Karagianis et al. (2001)		15,91 en 19,13mg (12-24 uur)				Reeks van 57 patiënten in een naturalistisch kader
Feifel et al. (2000)	3mg (16 uur) 6mg (24 uur)					Open studie
Wright et al. (2000)		Een maximum van 3 injecties in 24 uur met vaste doses van 2,5, 5, 7,5 of 10mg/injectie				Dubbelblinde, gerandomiseerde dosis-responsstudie
Meehan et al. (2000)		Maximum van 3 IM injecties van 10mg/inj.				Placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie van 24 uur met injecteerbare behandeling
Brook et al. (2000)					10mg (start) 5-20mg (om de 4 tot 6 uur tot het einde van d3) 80-200mg (tot d7)	Open gerandomiseerde studie van 7 dagen met parallelle groepen
Spreading	2-6mg/d	7,5-30,3mg/d			Tot 200mg/d	
Klinische ervaring van de groep	2-4mg/d	7,5-20mg/d	300-600mg/d	± 800mg/d		

SVID: snelle verhoging van de initiële dosis.

GKP: gebruikelijke klinische praktijk.

Tabel 8: Doses die werden gebruikt in studies betreffende herhal met acute exacerbatie (22, 42, 53-82).

Studies	RIS	OLZ	QUE	AMI	Opmerkingen
Sacchetti et al. (2003)	5mg/d	15mg/d	600mg/d		Vergelijkende studie van 8 weken
Alvarez et al. (2003)		17,7 ± 6,4mg/d			Naturalistische, prospectieve, vergelijkende, niet-gerandomiseerde studie van 9 maanden
Kinon et al. (2003)		13,09mg/d (1 week) (smelttablet) 15,35mg/d (6 weken) (smelttablet)			Gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 6 weken
Kinon et al. (2002)		17,14mg/d (gewone tablet) 10 tot 20mg/d (vanaf dag 3)			Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 3 weken
Barak et al. (2002)		13,1mg/d			Naturalistische open follow-upstudie
Csemansky et al. (2002)	4,9 ± 1,9mg/d				Prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde studie
Pajonk et al. (2002)	5,8 ± 1,3mg/d				Observationele studie van 4 weken
Currier et al. (2002)	2mg (een enkele dosis per os) (vloeibaar concentraat)				Gerandomiseerde, prospectieve studie
Martin et al. (2002)				200-800mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 8 weken
Williams (2001)	4mg/d				Review
Curran & Perry (2001)				400-800mg/d	Review
Lecrubier et al. (2001)				800mg/d (adequate dosis)	Franse klinische opinie
Gribomont (2000)	5,0 ± 1,23mg/d				Open fase-IV-studie van 8 weken
Copolov et al. (2000)			50-800mg/d (gemiddelde dosis 455mg/d)		Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 6 weken
Colonna et al. (2000)				200-800mg/d	Niet-blinde, gerandomiseerde, multicentrische studie van 52 weken
Carrière et al. (2000)				400-1.200mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie van 16 weken
Nyberg et al. (1999)	4mg/d				Pet-studie
Peuskens et al. (1999)	8mg/d			800mg/d	Dubbelblinde, multicentrische, gerandomiseerde studie van 8 weken
Turjanski et al. (1998)				400-800mg/d	2 dubbelblinde studies
Wetzel et al. (1998)				956 ± 105mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie van 6 weken
Puech et al. (1998)				71,1 ± 20,4mg/d 198,9 ± 21,4mg/d 497,8 ± 84,0mg/d 707,5 ± 61,8mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie van 4 weken
Small et al. (1997)			360mg/d (50-566mg/d) en 209mg/d (50-267mg/d)		Dubbelblinde, gecontroleerde, gerandomiseerde studie van 6 weken
Möller et al. (1997)				800mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie van 6 weken
Borison et al. (1996)			307mg/d (58-526mg/d)		Dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie van 6 weken
Blin et al. (1996)	7,4 – 7,6mg				
Klieser et al. (1995)	4-8mg				
Huttunen et al. (1995)	8,0mg (flexibele doses)				Gerandomiseerde, dubbelblinde studie van 6 weken met parallele groepen

Ceskova & Svestka (1993)	9,5 ± 3,7mg/d (max.) 2,5 ± 0,9mg/d (min.)				Dubbelblinde studie van 8 weken met parallele groepen
Hoyberg et al. (1993)	8,5mg/d				Dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallele groepen
Borison et al. (1992)	9,67 ± 0,33mg/d				Dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallele groepen
Delcker et al. (1990)				400-1.000mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 6 weken
Costa-e-Silva (1990)				800-1.200mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 3 weken
Spreiding	2-13,2mg	10-24,1mg/d	50-800mg/d	50,7-1.200mg/d	
Klinische ervaring van de groep	4-6mg/d	10-20mg/d	600-1.000mg/d	600-1.200mg/d	

Hogere doses veroorzaken meer bijwerkingen. Het is aangewezen een antipsychoticum alleen te geven en niet te lang hoge doses toe te dienen. Wanneer de acute psychotische symptomen verbeteren, zou dezelfde dosis nog 3 tot 6 maanden moeten worden voortgezet (52).

De klinische respons en de bijwerkingen dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

2.3.2.2. De vorm van de AP

De belangrijkste oorzaak van herval is een slechte therapietrouw. Daarom moet vanaf het begin van de behandeling een injecteerbaar AP met lange werking worden overwogen. Het enige nieuwe AP dat in die vorm in België verkrijgbaar is, is risperidon (Risperdal® Consta®).

Richtlijnen voor de dosering van de behandeling tijdens een acute exacerbatie (na de eerste 24-48 uur):

- RIS: 4-6mg/d,
- OLZ: 10-20mg/d,
- QUE: 600 tot 1.000mg/d,
- AMI: 600-1.200mg/d

2.4 Onderhoudsfase

Antipsychotica vormen de hoeksteen van de behandeling tijdens de onderhoudsfase van schizofrenie.

2.4.1. Dosering

De onderhoudsdosering bedraagt 6 tot 12mg haloperidol-equivalenten (per os of depot) per dag. Als in een acute fase een hogere dosis wordt gegeven,

Tijdens de onderhoudsfase gaat de voorkeur duidelijk uit naar atypische AP. Er is ook een consensus over de doeltreffende dosering waarbij wordt gestreefd naar een effect op de positieve en de negatieve symptomen met minder bijwerkingen. De optimale keuze hangt af van de veiligheid en de kosten van het geneesmiddel.

moet worden getracht die geleidelijk te verlagen tot de minimale doeltreffende dosis, bijvoorbeeld een verlaging van de dosering met 10% om de 6 weken tot er vroege tekenen van recidief optreden of tot de ondergrens van het aanbevolen doseringsinterval is bereikt. De dosering zou niet hoger mogen zijn dan 12mg haloperidol-equivalenten.

Tientallen jaren geleden bedroeg de aanbevolen dosering van haloperidol 2-5mg/d. Toen bleek dat een aantal patiënten daar onvoldoende op reageerde, is men de medicamenteuze behandeling gaan individualiseren om het therapeutische succes te verhogen ("geïndividualiseerde adequate dosering"). De dosering werd verhoogd tot 200mg/d (83). In enkele gevallen werden zelfs doses van 1.000mg haloperidol per dag beschreven. Die aanpak werd inmiddels verlaten.

Met behulp van de PECC voor evaluatie en follow-up van de meest chronische patiënten (n = 814, gemiddeld 11,7 jaar ziekte) hebben Peuskens et al. (2003) vastgesteld dat de doses die in België worden toegediend, binnen het aanbevolen doseringsinterval liggen (4-6mg RIS-equivalenten voor de

nieuwe AP en 5-10mg HAL-equivalenten voor de klassieke AP). De gemiddelde dosis van de nieuwe AP bedroeg 5,2mg RIS-equivalenten (4,9 voor RIS, 14,3 voor OLZ en 336,4 voor CLZ). De gemiddelde dosis van de klassieke AP bedroeg 9,0mg HAL-equivalenten: 1,2mg HAL-equivalenten voor de "sedatieve" klassieke AP en 9,8mg voor de "incisieve" klassieke AP (32).

In een recente Belgische transversale studie die werd uitgevoerd in 14 apotheken van Belgische psychiatrische ziekenhuizen, werd informatie verzameld over de dosering en de kosten van AP bij patiënten met schizofrenie of psychotische stoornissen (108). De resultaten van die studie worden samengevat in **tabel 10**.

Uit deze gegevens blijkt dat CLZ, OLZ, QUE en AMI in hogere dosis worden toegediend dan de aanbevolen dagdosis. CLZ, RIS en AMI zijn de minst dure AP (in directe kosten), OLZ en QUE zijn de duurste. In een zeer recente gecontroleerde, gerandomiseerde studie, waarvan de resultaten veel weerklank hebben gekregen bij het publiek in de Verenigde Staten en in Europa, gingen de hoge directe kosten van OLZ niet gepaard met een hogere doeltreffendheid in vergelijking met HAL. De auteurs van de studie besloten dat OLZ niet beter is dan HAL (in combinatie met profylactisch benzotropine) wat de therapietrouw, de symptomen, de EPS en de algemene levenskwaliteit betreft, en dat de voordelen ervan moeten worden afgewogen tegen de gewichtstoename en de hogere kosten (109). Volgens de EEPA vinden de Belgische artsen de volgende elementen belangrijk bij de keuze van het antipsychoticum tijdens de chronische fase: de doeltreffendheid op de positieve symptomen, de

Tabel 9: Doses die werden gebruikt in studies naar de onderhoudsfase (22, 84-107).

Studies	CLZ	RIS	OLZ	QUE	AMI	Opmerkingen
Lasser et al. (2004)		Langwerkend RIS 25 – 50 – 75mg om de 2 weken gedurende hoogstens 50 weken				Open studie van 50 weken
Mortimer et al. (2004)					200-800mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende studie van 6 maanden
Marder et al. (2003)		6,1mg (12 weken) 6,0mg (6 maanden) 6,1mg (1 jaar) 5,7mg (2 jaar)				Dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende studie van 2 jaar
Citrome & Volavka (2002)	300-500mg/d	4-8mg/d	Doses hoger dan 20mg/d zijn klinisch nuttig	De dosering is niet duidelijk		Synthese
Sechter et al. (2002)					400-1.000mg/d	Dubbelblinde studie van 24 weken
Colonna et al. (2000)					200-800mg/d	Open, gerandomiseerde studie van 52 weken
Carriere et al. (2000)					400-1.200mg/d	Dubbelblinde, vergelijkende studie van 16 weken
Kasper (2001)				472,4 ± 175,5 mg/d		4 open studies van 130 weken
Marder (2001)		De optimale dosis bedraagt blijkbaar 4 tot 6mg/d.				Nieuwe analyse van twee gecontroleerde, gerandomiseerde studies van 8 weken
Leclubier et al. (2001)					400mg/d (gebruikelijke dosis) 100mg/d (gebruikelijke dosis, negatieve symptomen)	Franse klinische opinie
Tariot et al. (2000)				137,5mg/d		Open studie van 52 weken
Kudo et al. (2000)				415 ± 161,8mg/d		Klinische fase-III-studie van 52 weken
Sacristán et al. (2000)		6mg/d	10mg/d			Prospectieve, open, observatieve studie van 6 maanden
Bouchard et al. (2000)		5,5 ± 3mg/d				Open, gerandomiseerde studie van 12 maanden met parallelle groepen
Love et al. (1999)		6,4mg/d (1994) 5,1mg/d (1996) 4,3mg/d (ambulante patiënten 1996) 5,6mg/d (opgenomen patiënten 1996)				Naturalistische studie van 3 jaar
Chengappa et al. (1999)		4,1mg/d (ambulante patiënten) 7,5mg/d (opgenomen patiënten)				Naturalistische studie van 2 jaar
Lemmens et al. (1999)		4mg/d				Meta-analyse
Danion et al. (1999)					50 en 100mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 12 weken

Möller et al. (1998)		8,6 ± 4,4mg/d				Open studie van 1 jaar
Procyshyn & Zerjav (1998)		4,89 ± 2,56mg/d	17,19 ± 3,88mg/d			Naturalistische studie
Loo et al. (1997)					100mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 24 weken
Paillère-Martinot et al. (1995)					50mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 6 weken
Boyer et al. (1995)					100 en 300mg/d	Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 6 weken
Lindström et al. (1995)		9,4mg/d (follow-up van 1 jaar) 8mg/d (follow-up van 2 jaar)				Open studie van 2 jaar
Chouinard et al. (1993)		6mg/d				Multicentrische, dubbelblinde studie
Spreading	300-500mg/d	2,5-13mg/d	10-21,07mg/d	137,5-647,9mg/d	50-1.200mg/d	
Klinische ervaring van de groep	100-400mg/d	1-4mg/d	5-15mg/d	200-400mg/d	100-400mg/d	

doeltreffendheid op de negatieve symptomen, toediening eenmaal daags en weinig medicamenteuze interacties. Het sedatieve effect zou minder belangrijk zijn. Wat de bijwerkingen tijdens de onderhoudsfase betreft, houden de Belgische artsen het meeste rekening met de volgende effecten: tardieve dyskinesie, parkinsonisme, acathisie en dystonie. Minder belangrijke effecten zijn droge mond en constipatie.

2.4.2. Therapietrouw

Het probleem van de therapietrouw benadrukt het belang van langwerkende injecteerbare vormen voor een succesvolle onderhoudstherapie.

De patiënten verkiezen doorgaans orale geneesmiddelen, maar weinig patiënten leven de behandeling echt goed na. De meeste schizofrene patiënten vergeten af en toe een dosis of zetten de medicatie gedurende min of meer lange tijd stop. Gedurende gemiddeld 1/3 van het jaar hebben de patiënten geen geneesmiddelen in hun bezit, ongeacht het type antipsychoticum dat werd voorgeschreven. Het percentage partiële therapietrouw aan de behandeling stijgt mettertijd na ontslag uit het ziekenhuis. Volgens Byerly et al. (2003) is slechte therapietrouw een probleem dat door de artsen sterk wordt onderschat (110).

Depot-AP worden over het algemeen goed verdragen, werken doorgaans beter dan hun orale equi-

valenten (111, 112), en verhogen de therapietrouw (113). Langwerkende depotproducten kunnen dus beter zijn voor sommige patiënten (3). Vooral bij chronische schizofrenie vormt bij een recidief de therapietrouw een van de grote problemen. Patiënten onder depot-AP behalen op lange termijn betere resultaten dan patiënten die orale klassieke antipsychotica krijgen (**Tabellen 11 en 12**).

Volgens de EEPA zouden de artsen tijdens de onderhoudsfase de voorkeur geven aan een nieuw antipsychoticum indien dat in alle vormen verkrijgbaar zou zijn (en in mindere mate in de vorm van

een orale oplossing). Ze zouden overschakelen op een depotvorm wegens de onzekerheid over de therapietrouw.

2.4.3. De vorm van de AP

Het is nog niet duidelijk wat de ideale toedieningsvorm is m.b.t. de therapietrouw: klassieke, injecteerbare, oplossing of smelttablet?

Volgens de EEPA zouden tijdens de onderhoudsfase gewoonlijk standaardtabletten worden voorgeschreven. Het belangrijkste voordeel van

Tabel 10: Gegevens over de doseringen en de kosten van AP bij Belgische patiënten met schizofrenie of psychotische stoornissen (108).

Nieuwe AP	Aanbevolen dagdosis	Gemiddelde dosis	Kosten (in euro)
CLZ	300	407,3	2,64
OLZ	10	16,6	6,62
QUE	400	608,9	5,51
RIS	5	5,2	3,12
SERT	16	15	0
SULPI	800	250	0,27
AMI	400	538,7	3,65

Tabel 11: Voordelen van de depotvormen (114).

- Betere therapietrouw
- Gemakkelijke toediening
- Farmacokinetische voordelen: lang aanhoudende plasmaconcentratie, gelijkmatiger plasmaconcentratieprofiel
- Optimale wijze van toediening voor de laagste doeltreffende dosering
- Preventie van overdosering
- Regelmatig klinisch onderzoek

Tabel 12: Nadelen van de depotvormen (114).

- Het is moeilijk de dosis aan te passen
- Voor het starten van de behandeling dient het risico te worden geëvalueerd (EPS; MNS, allergie)
- Wettelijke en ethische aspecten ("gedwongen behandeling"/"informed consent")
- De toediening gebeurt steeds door een gezondheidswerker
- Lokale reacties op de plaats van injectie (115)
- Minder flexibele behandeling

smelttabletten is volgens de artsen het gebruiksgemak. Andere voordelen zijn de therapietrouw en de discretie. Voordelen van IM injectie van depotpreparaten zijn de therapietrouw, minder bijwerkingen, de veiligheid, de doeltreffendheid en de prijs. Voordelen van de standaardtabletten zijn het gebruiksgemak, de instemming van de patiënt en de prijs. De orale oplossing zou geen voordelen bieden in vergelijking met de andere vormen. Het belangrijkste nadeel van de smelttabletten is de prijs. Nadelen van IM depotpreparaten zijn de pijn, het feit dat de patiënt zijn toestemming moet geven, en het gebrek aan discretie. Het belangrijkste nadeel van de standaardtabletten zou het geringe gebruiksgemak zijn. Volgens de ervaring van de groep biedt de orale oplossing het voordeel van de fijne microdosering, terwijl de smelttabletten gebruiksvriendelijker zijn.

2.4.4. De duur van de behandeling

De huidige consensus pleit voor een jaar behandeling of ten minste een follow-up van twee jaar na een psychotische episode; en voor vijf jaar behandeling in geval van multipole episoden.

Gezien het hoge risico van recidief na een acute episode wordt aanbevolen de AP gedurende minstens 1 jaar na een psychotische episode voort te zetten (3, nr. 1.3.3.7). De AP moeten geleidelijk worden stopgezet met regelmatige controle van tekenen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een recidief (3, nr. 1.3.3.8). De patiënt dient tot minstens 2 jaar na de laatste acute episode te worden gevolgd (3, nr. 1.3.3.9). Bij patiënten die al meerdere episoden hebben vertoond, wordt meestal aangeraden de behandeling minstens 5 jaar en eventueel voor onbepaalde tijd voort te zetten, vooral als het gaat

om patiënten met antecedenten van zelfmoordopgaven of gewelddadig en agressief gedrag (37). De EEPA heeft aangetoond dat de duur van de onderhoudsbehandeling in de klinische praktijk doorgaans te kort is.

2.4.5. Verandering van behandeling (switching)

Polymedicatie is niet wenselijk. Het is raadzaam meteen over te schakelen op een ander geneesmiddel.

Peuskens et al. (2002) hebben vastgesteld dat de patiënten gemiddeld 4 maanden een bepaald antipsychoticum innemen voor ze overschakelen op een ander antipsychoticum (116). Bij overschakeling van een nieuw antipsychoticum op een ander is het vaak raadzaam de doses kruisgewijze aan te passen, d.w.z. de dosis van het eerste geneesmiddel te verlagen en de dosis van het tweede te verhogen, om minder bijwerkingen te hebben en om het risico van exacerbatie van de symptomen te verkleinen.

Men mag echter niet blijven vastzitten in de fase van kruiselingse dosisadaptatie. Halverwege de overschakeling kan immers een tijdelijke verbetering optreden en de arts zou dan kunnen beslissen de twee geneesmiddelen voort te zetten in plaats van de overschakeling tot het einde door te voeren. De verbetering is echter maar tijdelijk en een dergelijke polymedicatie is dan ook niet aangewezen (117). Als de overschakeling gebeurt bij equivalente doses, raden we aan de switch in een keer uit te voeren. Dat biedt een aantal voordelen: tijdswinst, geen cumulatieve effecten en dus geen bijwerkingen. Uit studies is gebleken dat de overschakeling van patiënten van een orale behandeling op een depotbehandeling vrij goed wordt verdragen. In de klinische praktijk wordt dan ook het langwerkende

antipsychoticum gestart, terwijl de orale behandeling geleidelijk wordt vermindert (118).

Zelfs klinisch stabiele schizofrene patiënten kunnen gemakkelijk worden overgeschakeld op een langwerkende vorm van een antipsychoticum van de tweede generatie zoals risperidon (Risperdal® Consta®). Er werden meerdere methoden onderzocht: met passage via risperidon per os (119-121) of met een directe overschakeling waarbij de vorige medicatie voor dekking zorgt tijdens de periode van inactiviteit van 3 weken die wordt gezien met Risperdal® Consta® (122-124). Er bestaan ook studies over de overschakeling van een oraal antipsychoticum van de tweede generatie (123, 125-128) of van orale (123, 129) of depotvormen (122, 130, 131) van klassieke neuroleptica. Die laatste switch kan ook op twee manieren worden uitgevoerd: vervanging van de laatste injectie van het vorige depotpreparaat door Risperdal® Consta® (122) of rekening houden met de duur van het effect van het vorige depotpreparaat (124). De overschakeling werd onderzocht bij jonge patiënten (132-134), volwassenen (124) en bejaarden (135) en bij patiënten met aanvankelijk hoge (136) of lage (120, 124) psychopathologische scores.

2.4.6. Polymedicatie

Vaak wordt nog steeds een combinatie gegeven van klassieke en nieuwe AP, ook al wordt een dergelijke combinatie niet aanbevolen. Hetzelfde geldt voor het gebruik van anticholinergica.

Als nieuwe en klassieke AP samen worden voorgeschreven, komt dat vaak doordat het resultaat met een enkel geneesmiddel onvoldoende was. De studie van Taylor et al. (2002) laat evenwel uitschijnen dat de resultaten zelden verbeteren met een combinatietherapie. Een polymedicatie van AP veroorzaakt ook duidelijke bijwerkingen (137). Men heeft zelfs gesuggereerd dat er een verband bestaat tussen polymedicatie en gevallen van vroegtijdig overlijden (138). Ook werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van klassieke en nieuwe AP de frequentie van acute EPS verhoogt (139). Peuskens et al. (2003) hebben met de PECC vastgesteld dat de meeste chronische patiënten

Tabel 13: Doses die werden gebruikt in studies bij therapieresistente patiënten (4-8, 20, 76, 142, 146-161).

Studies	CLZ	RIS	OLZ	QUE	AMI	Opmerkingen
Emsley et al. (2003)				600mg/d		Dubbelblinde studie van 8 weken
De Nayer et al. (2003)				505mg/d		Open studie van 12 weken
Pantelis & Lambert (2003)					400-1.200mg/d (6-8 weken)	Review
Mullen et al. (2001)		4,4mg/d		253,9mg/d		Gerandomiseerde studie van 4 maanden
Margolese et al. (2000)				362mg/d (12 weken) 592mg/d (≤25 weken) 487mg/d (2 jaar)		Studie van 2 jaar
Wahlbeck et al. (2000)	385 ± 219mg/d	7,8 ± 2,1mg/d				Gerandomiseerde studie van 10 weken met parallele groepen en blinde evaluatie van de resultaten
Sharif et al. (2000)	520 ± 94mg/d	7,5 ± 2,2mg/d				Retrospectieve studie
Josiassen et al. (2002)		4,13 ± 1,35mg/d (week 6) 4,43 ± 1,45mg/d (week 12)				Gerandomiseerde, niet-blinde studie
Naber (1999)	230mg/d					Retrospectieve studie
Morera et al. (1999)	300 en 400mg/d	4,5mg en 6mg/d				2 casuïstieken
Lindenmayer et al. (1998)	363,02 ± 90,73mg/d	8,95 ± 1,76mg/d				Open, prospectieve studie van 12 weken
Conley et al. (1998)			25mg/d (vaste dosis na 2-8 weken)			Prospectieve studie van 6 weken
Bondolfi et al. (1998)	291,2mg/d	6,4mg/d				Dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
Gupta et al. (1998)	250 en 600mg/d		Tot 15mg/d			2 casuïstieken
Shiloh et al. (1997)	CLZ + SUL (aanpassing van de dosis tot een maximumdosering van 600mg/d).					Placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van 10 weken
Friedman et al. (1997)	425mg/d					Retrospectieve analyse van 7 patiënten
Henderson & Goff (1996)	479,2mg/d ± 121,5mg/d	2 tot 6mg/d				Niet-blinde studie
Klieser et al. (1995)	400mg	4-8mg				Gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 4 weken
Kronig et al. (1995)	623,2 ± 203,5mg/d					Studie van 6 weken
Miller et al. (1994)	568,7 ± 151,8mg/d					Studie van 2,5 jaar
Potkin et al. (1994)	400/800mg/d					Dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 12 weken
Hasegawa et al. (1993)	443,8 ± 270,7mg/d					Studie van 6 maanden
Perry et al. (1991)	384,5 ± 42,5mg/d					Studie van 4 weken
Kane et al. (1988)	Tot 900mg/d					Dubbelblinde studie van 6 weken
Maximale dosis	900mg/d	10,71mg/d	25mg/d	600mg/d	1.200mg/d	
Klinische ervaring van de groep	600-900mg/d	6-9mg/d	20-30mg/d	1000-1.200mg/d	1.000-1.200mg/d	

(69,2%) een monotherapie kregen met een klassiek AP (30,7%) of een nieuw AP (38,5%). Slechts 3% van de patiënten die met nieuwe AP werden behandeld, kreeg tevens nog een ander nieuw AP. 35% van de patiënten die met klassieke AP werden behandeld, kreeg een combinatie van twee tot vijf verschillende klassieke AP. 57% kreeg BDZ (22,8% hypnotica, 77,2% anxiolytica), 44,8% kreeg andere psychotrope farmaca (vooral antidepressiva) en 37% gebruikte anticholinergica. Het gebruik van anticholinergica verschilde naargelang van het antipsychoticum. Het differentiële gebruik van anticholinergica naargelang van het antipsychoticum toont aan dat het risico van EPS stijgt bij combinatie van nieuwe AP met klassieke AP, ook als die laatste worden gegeven om de patiënt te kalmeren. Uit die studie blijkt volgens de auteurs dat de Belgische artsen de meeste richtlijnen volgen, maar dat toch vaak een combinatie van geneesmiddelen wordt gegeven. Er dient dus verder te worden gestreefd naar meer transparantie en eenvoud bij het gebruik van antipsychotica (116). Reyntens et al. hebben onlangs (2003) een transversale studie uitgevoerd in 14 apotheken van psychiatrische ziekenhuizen; 49% van de psychotische patiënten kreeg een combinatie van een nieuw AP en een klassiek AP en 36% kreeg een combinatie van een nieuw AP en een anticholinergicum. Anticholinergica worden vooral toegevoegd uit vrees voor EPS als gevolg van een huidige of vroegere behandeling met klassieke AP (108). De WGO raadt echter niet aan om profylactisch anticholinergica te geven aan patiënten die met antipsychotica worden behandeld. Profylactische toediening kan enkel gewettigd zijn in het begin van de behandeling (daarna zou het anticholinergicum moeten worden stopgezet en zou de noodzaak ervan opnieuw moeten worden beoordeeld) (140). De frequentste redenen, volgens het onderzoek van Reyntens, om een combinatie van een nieuw en een klassiek AP te geven zijn onvoldoende doeltreffendheid, een exacerbatie en agitatie. Volgens de EEPA vindt 65% van de Belgische artsen dat de noodzaak van preventieve toediening van een anticholinergicum individueel moet worden overwogen. Een derde van de artsen is tegen een preventieve toediening. We wijzen er nogmaals op dat de WGO zich in 1990 heeft uitgesproken tegen die praktijk.

Richtlijnen voor de dosering tijdens de onderhoudsfase:

- CLZ: 100-400mg/d,
- RIS: 1-4mg/d,
- OLZ: 5-15mg/d,
- QUE: 200-400mg/d,
- AMI: 100-400mg/d

Langwerkend risperidon: de aanbevolen dosering bedraagt 25mg en de maximumdosering 50mg om de twee weken. RIS komt vrij uit microbolletjes, maar dat proces begint pas drie weken na de eerste injectie. Daarom moet tijdens die periode (en alleen dan) een ander antipsychoticum worden toegediend.

2.5 Therapieresistente patiënten

Bij deze patiënten rijst niet alleen het probleem van therapietrouw, maar ook dat van verhoging van de dosis, van overschakeling, van preferentiële keuze en combinatie van typische AP.

Vijftien tot vijfentwintig percent van de schizofrene patiënten vertoont slechts een geringe klinische verbetering onder antipsychotica (141). De behandeling van therapieresistente patiënten vormt een grote uitdaging. Die subgroep blijft een probleem voor de volksgezondheid. Zij hebben meer verzo- ging nodig en ontwikkelen gemakkelijk een blijvende arbeidsongeschiktheid. De constante aanwezigheid van psychotische tekenen en symptomen bemoeilijkt bovendien de psychosociale en professionele reïntegratie van deze patiënten (4). De eerste stap bij de klinische aanpak van refractaire schizofrenie bestaat uit het controleren van de dosering, de duur en de therapietrouw. Steeds moet een slechte therapietrouw als oorzaak van de slechte respons worden uitgesloten. Het is algemeen aanvaard bij artsen dat clozapine de beste behandeling vormt voor schizofrene patiënten die niet reageren op klassieke AP (142). Clozapine is het eerste van de nieuwe antipsychotica dat zijn doeltreffendheid bij refractaire patiënten heeft bewezen (4, 143, 144).

2.5.1. Dosering

Gegevens van studies die worden aangehaald in de artikels van Citrome & Volavka (87) en Lindenmayer & Aperi (145), laten uitschijnen dat 250-400 ng/ml een doeltreffende plasmaconcentratie van clozapine is bij een typische patiënt met een therapieresistente schizofrenie (TRS). Die plasmaspiegel wordt doorgaans bereikt met een dosering van 300-500mg/d gedurende minstens 2 dagen.

Peuskens et al. (2003) hebben in een grootschalige, naturalistische, prospectieve follow-upstudie de gemiddelde dosis per patiënt bepaald van de drie nieuwe AP die het meest worden gebruikt, en van alle nieuwe AP samen (in risperidon-equivalenten). Die doses worden vermeld in **tabel 14**.

De gemiddelde dosis van de nieuwe AP lag dus aan de hoge kant van het doseringsinterval dat wordt aanbevolen bij therapieresistente patiënten. Bijna de helft van de therapieresistente patiënten (48,2%) kreeg een hoge dosis van nieuwe AP (32).

De gemiddelde dosis van de klassieke AP bij de behandeling van therapieresistente patiënten wordt weergegeven in **tabel 15**.

De auteurs besloten dat de gemiddelde dosis van de klassieke AP hoger was dan het aanbevolen doseringsinterval. De dosis van de klassieke AP was hoog bij 39,6% van de therapieresistente patiënten (32).

2.5.2. Verandering van behandeling (switching)

In de studie van Kane et al. (2003) werd aan experts gevraagd om aan te geven wanneer ze op een ander product zouden overschakelen als een chronische patiënt niet goed reageert op de gemiddelde streefdosis van het geneesmiddel. Meer dan 90% van de experts zou vooraleer te veranderen eerst de dosis van CLZ en OLZ verhogen tot een dosis van 850mg/d voor CLZ en 40mg/d voor OLZ. Meer dan 80% van de experts zou vooraleer te veranderen de dosis van RIS en QUE verhogen tot een dosis van 10mg/d voor risperidon en 1.100mg/d voor quetiapine. Over de vraag welke de beste strategie is bij een patiënt die niet goed reageert op de aanbevolen streefdosis van een van de

Tabel 14: Gemiddelde dosis van de nieuwe AP bij therapieresistente patiënten (32).

Geneesmiddel	Gemiddelde dosis	SD	Min.	Max.
RIS	5,1	2	2	9
OLZ	17,8	8,1	10	45
CLZ	344,2	137	100	600
RIS-equivalenten	6	2,5	1,3	15

Tabel 15: Gemiddelde dosis van de klassieke AP bij therapieresistente patiënten (32).

Dosis (HAL-equivalenten) per patiënt	Gemid. dosis	SD	Min.	Max.
Sedatieve klassieke AP	1,6	1,2	0,5	6,1
Incisieve klassieke AP	12,1	10,8	0,8	55,2
Totaal klassieke AP	11,3	11,6	0,5	58,2

Tabel 16: Gecontroleerde klinische studies naar de doeltreffendheid van een combinatie van antipsychotica (152, 155, 156, 163).

Studie	CLZ	Tweede antipsychoticum
Henderson & Goff (1996)	479,2mg/d ± 121,5mg	RIS 3,8mg/d
Morera et al. (1999)	300 en 400mg	RIS 4,5 et 6mg
Friedman et al. (1997)	425mg/d	pimozide 2-8mg/d
Agelink et al. (2004)	293mg/d	AMI 543mg/d

orale klassieke AP (de dosis verhogen of overschakelen op een ander product), waren de meningen verdeeld (behalve wat thioridazine betreft): ongeveer de helft zou een hogere dosis geven en ongeveer de helft zou overschakelen op een ander geneesmiddel. In het geval van thioridazine zou 67% overschakelen op een ander geneesmiddel. De experts waren misschien minder geneigd om de dosis van de orale klassieke AP te verhogen gezien de bijwerkingen, vooral ESP en TD, bij toediening van hoge doses. Als beslist werd van geneesmiddel te veranderen wegens een onvoldoende respons, was RIS de eerste keuze, ongeacht het AP dat eerst werd gegeven. De meningen waren wat verdeeld over het aantal AP dat ze zouden proberen vooraleer over te schakelen op CLZ, maar de antwoorden van de experts laten toch uitschijnen dat ze enkel zouden overschakelen op CLZ als de patiënt niet zou reageren op twee nieuwe AP. Het moment wanneer nu het best wordt overgeschakeld op CLZ blijft in ieder geval een punt van discussie (9). Kane et al. (2003) denken dat we de patiënten misschien geen dienst bewijzen door meerdere geneesmiddelen uit te proberen vooraleer over te schakelen op CLZ. De experts vonden dat een kruislingse aanpassing van de doses de beste strategie is bij over-

schakeling op orale AP. Bij overschakeling op een injecteerbaar antipsychoticum is het belangrijk het orale antipsychoticum voort te zetten tot de therapeutische spiegels van het injecteerbare product bereikt zijn (9).

2.5.3. Polymedicatie

Uit studies is gebleken dat toevoeging van risperidon aan een behandeling met clozapine van klinisch nut kan zijn bij patiënten die niet of slechts gedeeltelijk reageren op clozapine alleen. In de studie van Josiassen et al. werd na 6 weken een gemiddelde dosis van 4,13mg (±1,35) gegeven en na 12 weken een dosis van 4,43mg (±1,45) (142). De combinatie van clozapine en lage doses van risperidon zou theoretisch kunnen leiden tot een sterkere regressie van de positieve en negatieve symptomen zonder significante toename van de bijwerkingen, bijwerkingen die wel zouden optreden als de dosis van clozapine in monotherapie zou worden verhoogd (162).

Hoewel er maar weinig gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd naar de doeltreffendheid van een combinatie van antipsychotica (Tabel 16), pleiten sommige gegevens toch voor toevoeging van

een klassiek of atypisch antipsychoticum bij patiënten die niet reageren op een voldoende lange proeftherapie met clozapine (6 tot 12 maanden) of die hogere doses van clozapine niet verdragen.

Lerner et al. (2004) hebben zeer onlangs alle pertinente artikelen doorgenomen betreffende toediening van een combinatie van nieuwe antipsychotica bij de behandeling van therapieresistente schizofrenie. Ze hebben vastgesteld dat combinaties van nieuwe AP goed worden verdragen en doeltreffend kunnen zijn bij de behandeling van refractaire schizofrenie. De auteurs merken evenwel op dat die observaties nog moeten worden bevestigd door andere placebogecontroleerde dubbelblinde studies (164).

Richtlijnen voor de dosering tijdens de refractaire fase:

CLZ vormt het keuzeproduct bij zwaar zieke schizofrene patiënten.

- CLZ: 600-900mg/d
- RIS: 6-9mg/d
- OLZ: 20-30mg/d
- QUE: 1.000-1.200mg/d
- AMI: 1.000-1.200mg/d

3. Conclusie

De laatste tien jaar werd veel vooruitgang geboekt op het vlak van schizofrenie. Dat heeft onder meer geleid tot nieuwe richtlijnen voor de klinische praktijk (165). Alle richtlijnen beklemtonen dat antipsychotica nog steeds de hoeksteen van de behandeling vormen. Sommige auteurs stellen zelfs voor een medicamenteuze behandeling te starten nog voor er een echte acute psychose optreedt. Daarvoor worden nieuwe AP in lage dosis aanbevolen. De therapeutische interventies tijdens de prodromale fase moeten echter steeds worden afgewogen tegen het potentiële risico van een onnodige behandeling.

De nieuwe antipsychotica vormen de eerstelijns therapie. De keuze van de AP mag niet gebaseerd zijn op hun sedatieve effect of bijwerkingen, maar wel op hun direct therapeutische effect op de psychotische

symptomen. Men zou geen doses mogen geven die hoger zijn dan het goedgekeurde doseringsinterval, ook al wordt geen therapeutisch effect gezien. Hoge doses kunnen immers het risico van bijwerkingen verhogen. Eerder dan hogere doses te geven dan normaal, zou een ander AP moeten worden overwogen. Zelfs tijdens de behandeling van de acute episode van schizofrenie zou men geen massale oplaaddoses van AP (een "snelle tranquillizing") mogen geven. Het kan enkele weken duren voordat de symptomen onder controle komen. Soms dient de dosering te worden aangepast, maar waar mogelijk dient steeds de minimale doeltreffende dosis te worden gegeven.

Tijdens de acute fase verdient een oraal antipsychoticum de voorkeur. Bij ernstige agitatie werken IM injecties van nieuwe antipsychotica even goed als de oudere AP, maar ze veroorzaken significant minder ernstige bijwerkingen. IM injecties hebben echter nadelen en de vitale tekenen moeten worden gevolgd. IV injectie is veiligheidshalve enkel aangewezen in uitzonderlijke omstandigheden. Men dient zo snel mogelijk weer over te schakelen op perorale medicatie. Depotproducten vormen een therapeutische optie in het kader van een behandelingsschema om problemen van therapietrouw te voorkomen of om tegemoet te komen aan de wensen van de patiënt. Er bestaan nu langwerkende injecteerbare vormen van bepaalde nieuwe AP zoals Risperdal® Consta®, die wat dat betreft veelbelovende perspectieven bieden. Risperdal® Consta® combineert de voordelen van langwerkende vormen en die van een nieuw AP.

Het wordt aangeraden niet op een ander product over te schakelen zolang de therapeutische respons bevredigend is.

Het is niet aangewezen meerdere (klassieke of nieuwe) antipsychotica tegelijk voor te schrijven behalve gedurende een korte periode, de tijd die nodig is om de overschakeling van het ene geneesmiddel op het andere te dekken. Complexe behandelingschema's hebben een negatieve invloed op de therapietrouw. Nog al te vaak worden meerdere geneesmiddelen tegelijk voorgeschreven. We zouden dan ook een inspanning moeten leveren om de behandeling te vereenvoudigen.

Clozapine vormt het keuzeproduct bij schizofrene patiënten die niet reageren op een behandeling met klassieke AP. Als een patiënt die al meerdere

episoden heeft doorgemaakt, niet goed reageert op een gemiddelde dosis van nieuwe AP, zou men eerst de dosis moeten verhogen vooraleer over te schakelen op een ander product. Dat geldt echter niet voor de klassieke AP gezien de bijwerkingen die optreden bij toediening van hogere doses. In dat geval raden de experts die hebben deelgenomen aan de studie van Kane et al. (2003) aan om over te schakelen op RIS. Nog steeds volgens die studie zou men CLZ pas mogen overwegen als de patiënt niet reageert op twee nieuwe AP. Bij overschakeling op orale AP is een kruiselingse aanpassing van de doses de beste strategie (9).

Bij overschakeling op een injecteerbaar antipsychoticum is het belangrijk het orale AP voort te zetten tot de therapeutische spiegels van het injecteerbare product bereikt zijn.

We beschikken nu over een uitgebreider therapeutisch arsenaal dan vroeger. Geneesmiddelen vormen echter maar een stuk van de behandeling van patiënten met schizofrenie. Patiënten hebben ook geïndividualiseerde ondersteuning en aanmoediging en praktische hulp nodig om hun behandeling en het ziekte-inzicht te verbeteren.

Referenties

- Peralta V, Cuesta MJ, Caro F, Martínez-Larrea A. Neuroleptic dose and schizophrenic symptoms: a survey of prescribing practices. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(5):354-37.
- Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME, Chalmers TC. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med* 1994;24(2):307-16.
- National Institute for Clinical Excellence (2002). Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. National Collaborating Centre for Mental Health.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
- Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P; on behalf of the risperidone study group. Risperidone versus clozapine in treatment resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):499-504.
- Lindenmayer J-P, Iskander A, Park M, Apergi F-S, Czobor P, Smith R., Allen D. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):521-7.
- Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, Hegerty J, Love R, Gounaris C, Zaremba S. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(7):914-20.
- Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimón R. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24(6):911-22.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19. Review.
- Peuskens J, De Hert M (1997). Good medical practice antipsychotics: werking en nevenwerkingen. Lundbeck n.v., Brussel, België.
- Floris M, Lecompte D, Vandendriessche F, De Nayer A, Mertens C, Mallet L, Liessens D, Detraux J. Acute dystonie. *Neuron* 2004;9(7) (Suppl.).
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
- Cannon TD, Huttunen MO, Dahlström M, Larmo I, Räsänen P, Juriloo A. Antipsychotic drug treatment in the prodromal phase of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1230-2.
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Woods SW, Miller TJ, Lindborg SR, Marquez E, Hawkins KA, Hoffman RE, Tohen M, Breier A. Olanzapine vs. placebo treatment of the schizophrenia prodrome: one-year results. Poster presented at the American Psychiatric Association 2003.
- Dubois V, De Clercq M, Gillain B, Masson A, Dailliet A, Stillemans E, Meire I. Premiers signes de psychose. *Neurone* 2001;6(6):1-7 [suppl].
- Hale A, McCreddie R, Sharma T, Pratt P (1996). Consensus statement on schizophrenia standards in care. Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Cheshire, UK.
- McGorry PD, Edwards J (Eds.) (1997). Early psychosis training pack. Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Cheshire, UK.
- Montes JM, Ciudad A, Gascón J, Gómez JC, EFESO Study Group. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(4):667-74.
- Pilowsky L, et al. Quetiapine treatment of first episode psychosis: the Southwark First Onset Psychosis Service (FIRST): a preliminary audit of psychotic symptoms. Poster presented at European First Episode Schizophrenia Network meeting, February 2002, Davos, Switzerland.
- Pantelis C, Lambert TJR. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *MJA* 2003;178 (9) Suppl:S62-S66.
- Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, Latour G, Marder SR. Risperidone, 2mg/day vs. 4mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):885-91.
- Lecrubier Y, Azorin M, Bottai T, Dalery J, Garreau G, Lemprière T, Lisoprawski A, Petitjean F, Vanelle J-M. Consensus on the practical use of amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2001;44:41-6.
- Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Optimal risperidone dose in drug-naive, first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(7):1178-9.
- Suhayoshi A. Risperidone is more useful than bromperidol in the treatment of first-episode schizophrenic patients. Poster presented at the 13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Munich, Germany, September 9-13, 2000.
- Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull* 1999;25(4):721-9.
- McGorry PD. Recommended haloperidol and risperidone doses in first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):794-5.
- Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C Jr, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156(1):79-87.
- Kopala LC, Good KP, Fredrikson D, Whitehorn D, Lazier L, Honer WG. Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal signs. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2(Suppl 1):S19-S25.
- Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):308-313.
- RIS-INT-35 Study Group. EPS in recent onset schizophrenia: a comparison of risperidone and haloperidol. Abstract presented at the Congress "From receptor to reintegration - de decade of success and innovation"; Monte Carlo, March 7-8, 2003.
- Peuskens J, De Clercq M (Ed.). Belgische consensus-conferentie over de behandeling van schizofrenie. Juryrapport. Academia Press, Gent, 1999.
- Peuskens J, Wampers M, Fernandez I, Thys E., Wyckaert S., De Hert M. Adherence to antipsychotic dosing guidelines in the treatment of hospitalised psychotic patients in Belgium. Poster presented at the 16th ECNP Congress in Prague, 20-24 Sept 2003.
- De Hert M, Bussels J, Lindström E, Abrahams F, Fransens C, Peuskens J (1998). PECC. Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers. EPO.
- Wampers M, De Hert M, Vandewalle S, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised first episode psychotic patients in Belgium. Poster presented at the International Conference on Early Psychosis, Copenhagen, Sept 2002.
- Daniel DG. Recent developments in pharmacotherapy for the acutely psychotic patient. *J Emergency Nursing* 2002;28(6):12-20.
- De Nayer A. Du bon usage de la sédation dans le cadre de la schizophrénie. *Neurone* 1998;3(1):9-11.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):1-49.
- Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, Gharabawi GM. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):386-94.
- Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342-8.
- Beijman S, Tollenaar J, Hovens J, Dries P, Loonen A. Risperidone with lorazepam versus zuclopentixol in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry. A prospective naturalistic study. Poster presented at the 15th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Barcelona, Spain, October 5-9, 2002.
- Veser FH, Zealberg JJ, Veser BD, McMullan J, Zhu Y, Gharabawi G. Oral risperidone in the management of agitated behaviors in emergency settings. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology 15th Annual Meeting, October 5-9, 2002, Barcelona, Spain.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Rotely MD, Wang L. The efficacy of olanzapine and adjunctive lorazepam, as needed, to treat acute behavioral agitation in schizophrenia. Poster presented at the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), June 23-27, 2002, Montreal, Canada.
- Baciu D, Braendle D. Risperidone plus benzodiazepines is an effective and well tolerated treatment for acute psychotic patients. Poster presented at the 15th ECNP Congress. 2002.
- Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001;62:153-7.
- Osser DN, Sigadel R. Short-term inpatient pharmacotherapy of schizophrenia. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:89-104.
- Karaginion JL, Dawe IC, Thakur A, Bégin S, Raskin J, Roychowdhury SM, for the Acute Setting Agitation Program (ASAP) Study Group. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 2):12-6.
- Feifel D. Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):27-32.
- Wright P, Birkett M, Meehan K, David S, Brook S, Breier A. A double-blind dose response study comparing intramuscular olanzapine, haloperidol and placebo in acutely agitated schizophrenic patients. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 9-13, 2000, Munich, Germany.
- Meehan K, Birkett M, Wright P, David S, Brook S, Breier A. A double-blind study of intramuscular olanzapine, haloperidol and placebo in acutely agitated schizophrenia patients. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 9-13, 2000, Munich, Germany.
- Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61(12):933-41.
- Allen, MH, Currier GW, Hughes DH, Teyes-Harde M., Docherty JP. Treatment of behavioral emergencies. *Postgraduate Medicine* 2001; A special report: 22-50.
- Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, Dencker SJ, Fleischhacker WW, Goldstein MJ, Johnson DAW, Marder SR, Müller-Spahn F, Tegeler J, Wistedt B, Woggon B (pp. 155-163). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. In: Kissling W (Ed.) (1991). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin, Germany: Springer Verlag.
- Sacchetti E, Valsecchi P, Regini C, Galluzzo A, Cacciani P, Agrimi E, Mencacci C. Comparison of quetiapine, olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia: interim results of a randomised, rater-blinded study. Poster presented at the 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Prague, Czech Republic, 20-24 September 2003.
- Alvarez E, Bobes J, Gomez JC, Sacristan JA, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gibert J, Gutierrez M; EUROPA Study Group. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. Eur

- Neuropsychopharmacol 2003;13(1):39-48.
55. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(2):97-102.
 56. Barak Y, Shamir E, Zemishlani H, Mirecki I, Toren P, Weizman R. Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of elderly chronic schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(6):1199-202.
 57. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R;Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346(1):16-22.
 58. Pajonk FG, Raedler TJ, Schreiner A, Wiedemann K. Effectiveness of risperidone (Risperdal®) in highly agitated schizophrenic patients. Poster presented at the 15th ECNP, Barcelona, Spain, October 5-9, 2002.
 59. Currier GW, Gharabawi G, Morein J, Mahmoud R, Simpson GM. Oral risperidone plus lorazepam vs intramuscular haloperidol plus lorazepam in the emergency treatment of acute psychosis. Poster presented at the American Society of Consultant Pharmacist's 33rd Annual Meeting and Exhibition, November 13-16, 2002, Anaheim, California.
 60. Martin S, Ljo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleuret O, Rein W;SOLIANOL Study Group. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia:short-term results at two months. *Curr Med Res Opin* 2002;18(6):355-62.
 61. Williams R. Optimal dosing with risperidone:updated recommendations. *J Clin Psychiatry* 2001;62(4):282-9.
 62. Curran MP, Perry CM. Amisulpride. A review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61(14):2123-50.
 63. Gribomont B. Risperdal™ treatment of acute exacerbations in schizophrenic patients. Poster presented at the XXIIInd CINP Congress, July 9-13, 2000.
 64. Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomised comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30:95-105.
 65. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):13-22.
 66. Carrière P, Bonhomme D, Lemperrière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia:results of a multicentre, double-blind study. The Amisulpride Study Group. *Eur Psychiatry* 2000;15:321-9.
 67. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):869-75.
 68. Peuskens J, Bech P, Möller HJ, et al. Amisulpride vs. Risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Psychiatry Res* 1999;8(88):107-17.
 69. Turjanski S, Rein W, Théron M. Onset of action in acute schizophrenia, amisulpride versus haloperidol. Abstract of the XIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, France, 31 Oct-4 Nov 1998. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8 (Suppl. 2), p. S220.
 70. Wetzel H, Gründer G, Hillert A, et al. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. Amisulpride Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;137:223-32.
 71. Puech A, Fleuret O, Rein W and the Amisulpride Study Group. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia:a dose-ranging study vs haloperidol. Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:65-72.
 72. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(6):549-57.
 73. Möller HJ, Boyer P, Fleuret O, Rein W, PROD-ASLP Study Group. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacol (Berlin)* 1997;132:396-401.
 74. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic:efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):158-69.
 75. Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:38-44.
 76. Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Wurthmann C, Heinrich K. Randomised, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Suppl 1):45S-51S.
 77. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:271-7.
 78. Ceskova E, Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(4):121-4.
 79. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:395-402.
 80. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone:clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):213-8.
 81. Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, et al. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients:results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:125-30.
 82. Costa-e-Silva JA. A comparative double-blind trial of amisulpride versus haloperidol in the treatment of acute psychotic disorders ?in French?. *Ann Psychiatry* 1990;5(1):71-8.
 83. Ayd FJ Jr.Haloperidol:fifteen years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 1972;33(7):459-69.
 84. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Turner M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur Psychiatry* 2004;19(4):219-25.
 85. Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J;SOLIANOL Study Group.Int. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol* 2004;19(2):63-9.
 86. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Widmark C, Mintz J, Liberman RP, Blair KE. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol:2-year outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1405-12.
 87. Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults:a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10(5):280-91.
 88. Sechter D, Peuskens J, Fleuret O, Rein W, Lecrubier Y;Amisulpride Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia:results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacol* 2002;27(6):1071-81.
 89. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):13-22.
 90. Carrière P, Bonhomme D, Lemperrière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia:results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000;15(5):321-9.
 91. Kasper S. Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 5-10, 2001, New Orleans, Louisiana.
 92. Marder SR. The optimal dose of risperidone:reanalysis of two pivotal trials. Poster presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry, July 1-6, 2001, Berlin, Germany.
 93. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long-term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000;22(9):1068-84.
 94. Kudo Y, and the ICI 204,636 Clinical Evaluation Group. Phase III study of quetiapine in schizophrenia safety evaluation of long-term exposure. Poster presented at the 22nd Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum Congress, 9-13 July 2000, Brussels, Belgium.
 95. Sacristán JA, Gómez J-C, Montejo A-L, Vieta E, Gregor KJ, EFESO Study Group. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice:results of a prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Ther* 2000;22(5):583-99.
 96. Bouchard RH, Merette C, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Roy-Gagnon MH, Gauthier Y, Cliche D, Labelle A, Filteau MJ, Roy MA, Maziade M. Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia. The Quebec Schizophrenia Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):295-304.
 97. Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. A dose-outcome analysis of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):771-5.
 98. Chengappa KNR, Seth S, Brar JS, et al. Risperidone use at a state hospital:a clinical audit 2 years after the first wave of risperidone prescriptions. *J Clin Psychiatry* 1999;60:373-8.
 99. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs placebo and other antipsychotic agents:factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;97:1-41.
 100. Danion J-M, Rein W, Fleuret O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:610-6.
 101. Moller HJ, Gagliano CA, Addington DE, Von Knorring L, Torres-Plank JF, Gaussares C. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone:an open-label, multicenter study of 386 patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(3):99-106.
 102. Procyshyn RM, Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone or olanzapine. *Clin Ther.* 1998;20(6):1203-17;discussion 1192-3.
 103. Loo H, Poirier-Little MF, Theron M, Rein W, Fleuret O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:18-22.
 104. Paillere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry.* 1995;152(1):130-4.
 105. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995;166(1):68-72.
 106. Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995;17(3):402-12.
 107. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(1):25-40.
 108. Reyntens J, Noel CH, De Boever W, Mathot F. Atypical antipsychotics use in Belgium psychiatric hospitals. Poster presented at the BCNPB annual meeting, Bruges, 2003.
 109. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, Leslie D, Allan E, Campbell EC, Caroff S, Corwin J, Davis L, Douyon R, Dunn L, Evans D, Frecksa E, Grabowski J, Graeber D, Herz L, Kwon K, Lawson W, Mena F, Sheikh J, Smelson D, Smith-Gamble V;Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia:a randomized controlled

- trial. *JAMA* 2003;290(20):2693-702.
110. Byerly M, Fisher R, Rush AJ, Holland R, Varghese F. A comparison of clinician vs. electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
 111. Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47(5):741-73.
 112. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290-299.
 113. Remington GJ, Adams ME. Depot neuroleptic therapy:clinical considerations. *Can J Psychiatry* 1995;40(3 Suppl 1):S5-11.
 114. Dencker SJ, Axelsson R. Optimising the use of depot antipsychotics. *CNS Drugs* 1996;6(5):367-381.
 115. Barnes TRE, Curson DA. Long term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Safety* 1994;10(6):464-79.
 116. Peuskens J, Wampers M, De Hert M. Guidelines adherence in treated schizophrenic patients in Belgium. Poster presented at the 15th ECNP Congress in Barcelona, 5-9 Oct 2003.
 117. Stahl SM (2000). *Essential psychopharmacology:neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.
 118. Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montresor C, Fumagalli S, Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotics:uses and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003;63(5):493-512.
 119. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):111-7.
 120. Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone:a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *Clin Psychiatry* 2003;64(10):1250-7.
 121. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone:efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1125-32.
 122. Turner M, Eerdeken E, Jacko M, Eerdeken M. Long-acting injectable risperidone:safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(4):241-9.
 123. Lindenmayer JP, Eerdeken E, Berry SA, Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia:a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1084-9.
 124. Pajonk FG, Schreiner A, Lahaye M, Braendle D, Sacchetti E. Progress of StoRM:direct switching to long-acting injectable risperidone in the first 1000 patients. Poster presented at the 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland 7-13 February 2004.
 125. Lasser RA, Clark A, Crumbley E, Zhu Y, Berry SA. Long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia switched from oral treatment with quetiapine. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, New York.
 126. Berry SA, Clark A, Crumbley E, Zhu Y, Lasser RA. Patients switched from olanzapine to long-acting risperidone in schizophrenia. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, New York.
 127. Jones R, Lasser RA, Bossie CA, Conley RR. Clinical improvement with long-acting risperidone in patients previously receiving oral olanzapine. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
 128. Vauth R, Kusters J, Braendle D, Latif MA. Direct switch from atypical antipsychotics to long-acting injectable risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorders. Poster presented at the 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland 7-13 February 2004.
 129. van Os J, Bossie CA, Lasser RA. Improvements in stable patients with psychotic disorders switched from oral conventional antipsychotics therapy to long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(4):229-32.
 130. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Turner M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur Psychiatry* 2004;19(4):219-25.
 131. Hoekstra R, Teijeiro R, Lex A, Curtis. Improved efficacy and tolerability following direct switch from conventional depot neuroleptics to risperidone long-acting injectable. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
 132. Lasser RA, Bossie CA, Zhu Y, Ciliberto N, McLemore J, Kane JM. Long-acting risperidone in young adults with schizophrenia or schizoaffective disorder. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, New York.
 133. Buer Christensen, Kissling WK, Lex A, Parellada E. Direct switching to risperidone long-acting injectable:experience in patients early in the course of the disease. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
 134. Saleem P, Firmiro H, Parellada E, Schreiner A, Möller H. Young patients (18-30 years) with schizophrenia and schizoaffective disorder:results of direct switching to long-acting injectable risperidone (StoRMi trial). Poster presented at the 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland 7-13 February 2004.
 135. Pandina G, Gharabawi G, Eerdeken M, Zhu Y, Lasser R. Long-acting risperidone (Risperdal Consta™) for the management of elderly patients with psychotic disorders:a favorable benefit/risk ratio. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 18-23, 2002, Philadelphia, Pennsylvania.
 136. Nick B, Möller HJ, Tzebelikos E, Braendle D, Durval R. Patients with high baseline PANSS scores improve after direct switch to risperidone long-acting injectable. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
 137. Taylor D, Mir S, Whiskey E. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotics – prescribing sequence and documented outcome. *Psychiatric Bull* 2002;26:170-172.
 138. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
 139. Taylor D, Mir S, Kerwin R. Prescribing in schizophrenia. Evaluating the effect of introducing a new treatment protocol. *Psychiatr Bull* 2000;24:106-8.
 140. Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, et al. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated studies on biological aspects of mental illness. *Br J Psychiatry* 1990;156:412.
 141. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
 142. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmentation with risperidone in chronic schizophrenia. Poster presented at the New Clinical Drug Evaluation Annual Meeting June 10-13, 2002, Boca Raton, Florida.
 143. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia:response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744-52.
 144. Conley RR, Carpenter WT Jr, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1243-7.
 145. Lindenmayer J-P, Aperi F-S. The relationship between clozapine plasma levels and clinical response. *Psychiatr Ann* 1996;26:406-12.
 146. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17(2):210-5.
 147. De Nayer A, Windhager E, Irmansyah, Larmo I, Lindenbauer B, Rittmannsberger H, Platz T, Jones AM, Whiteford JL, Altman CA, On behalf of the Spectrum Study Group. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia-switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Prac* 2003;7:59-66.
 148. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders:the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001;23(11):1839-54.
 149. Margolese et al. Clinical improvement with quetiapine augmentation of combination atypical antipsychotic pharmacotherapy in treatment resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, 2000.
 150. Sharif ZA, Raza A, Ratakonda SS. Comparative efficacy of risperidone and clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder:a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 2000;61(7):498-504.
 151. Naber D. Optimizing clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 12):35-8.
 152. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(4):305-6;discussion 306-7.
 153. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10(3):113-5.
 154. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
 155. 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.
 156. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):395-7.
 157. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):179-82.
 158. Miller DD, Fleming F, Holman TL, Perry PJ. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response:a follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:117-21.
 159. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitangan K, Gerber B, Telford J, Plon L, Plon H, Park L, Chang Y, Oldroyd J, Cooper T. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl B:133-6.
 160. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia:effect of smoking. *Clin Psychopharmacol* 1993;13(6):383-90.
 161. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):231-5.
 162. Canales PL, Olsen J, Miller AL, Crismon ML. Role of antipsychotic polypharmacotherapy in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1999;12(3):179-88.
 163. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):924-5.
 164. Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD. Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(1):89-98.
 165. Bhanji NH, Tempier R. Managing schizophrenia during the stable phase:is there consensus among practice guidelines? *Can J Psychiatry* 2002;47(1):76-80.

