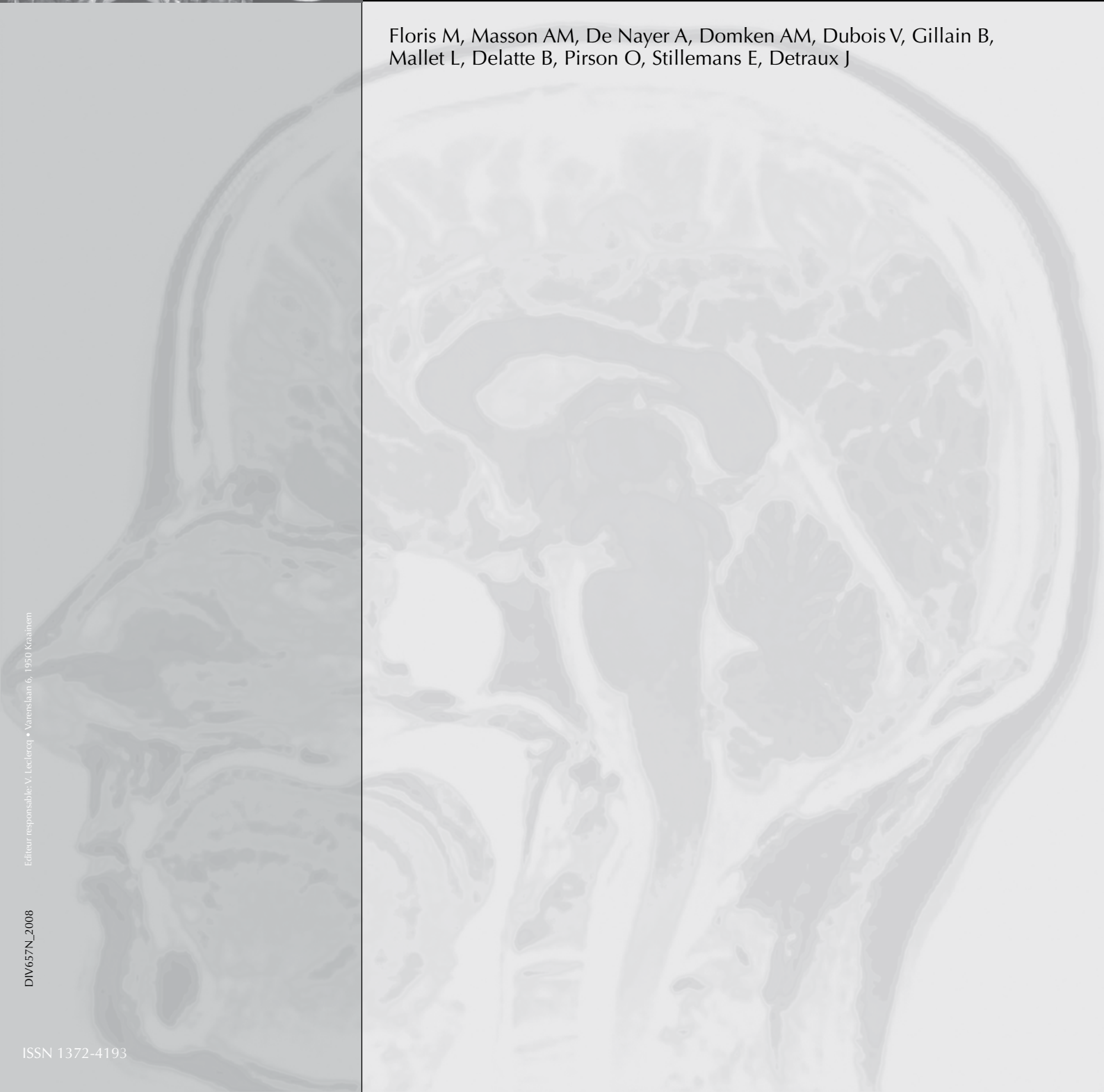
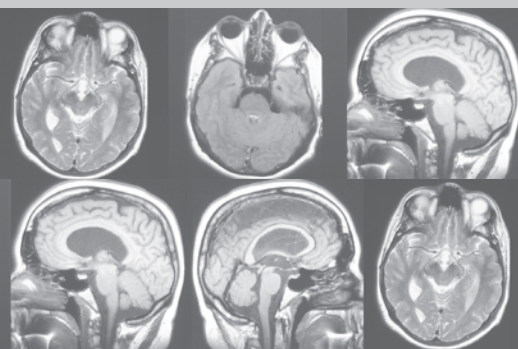


Supplement bij Neuron 2008; Vol 13 (Nr 4)

Antipsychotische polyfarmacie bij schizofrenie

Floris M, Masson AM, De Nayer A, Domken AM, Dubois V, Gillain B,
Mallet L, Delatte B, Pirson O, Stillemans E, Detraux J



Inhoudstafel

1.	Inleiding	3
2.	Definitie	3
3.	Prevalentie	3
	3.1. Algemeen	3
	3.2. België	3
	3.3. Opmerkingen	5
4.	Factoren die in verband worden gebracht met polyfarmacie	5
5.	Argumenten pro en contra polyfarmacie	7
	5.1. PRO	7
	5.2. CONTRA	7
6.	Studies over polyfarmacie	8
7.	Polyfarmacie bij therapieresistente patiënten	8
8.	Rationeel en irrationeel gebruik: aanvaardbare en onaanvaardbare polyfarmacie	8
	8.1. Kruistitratie van de dosis	8
	8.2. Gebruik van een klassiek neurolepticum in het begin of in de loop van de behandeling	12
	8.3. Tijds criterium	12
9.	Aanbevelingen	12
	9.1. Polyfarmacie: op dit moment geen overtuigende gegevens	12
	9.2. Polyfarmacie: mogelijke indicaties	12
	9.3. Polyfarmacie: richtlijnen	12
10.	Conclusie	13

1. Inleiding

In de *New York Times* van 23 november 2006 verscheen een artikel over de medicalisering van adolescenten in de Verenigde Staten. Daaruit blijkt dat 2,18% van de kinderen en adolescenten een combinatie krijgt toegediend van minstens twee psychotrope middelen; 0,68% krijgt er drie; 0,22% krijgt er vier of meer*. Volgens hetzelfde artikel is er nochtans geen enkel wetenschappelijk bewijs voor de doeltreffendheid van deze "cocktails" van geneesmiddelen.

Hoewel antipsychotische polyfarmacie eerder regel dan uitzondering is, lijkt het erop dat de wetenschappelijke literatuur de subjectieve klinische indruk van het nut van deze strategie voor de prognose niet kan bevestigen.

Het gebruik van antipsychotische polyfarmacie bij schizofrenie is al meer dan 40 jaar omstreden (1,2). Er bestaan verschillende argumenten die pleiten voor polyfarmacie, zoals het feit dat, volgens de gegevens over het gebruik van atypische antipsychotica (behalve clozapine), ongeveer 30 tot 60% van de patiënten onvoldoende reageert. Dat blijkt uit de resultaten op de PANSS- (*Positive and Negative Syndrome Scale*) en de BPRS-schaal (*Brief Psychiatric Rating Scale*) (1-5). Een exacerbatie van de aandoening en agitatie zijn andere vaak aangehaalde redenen. De meeste experts bevelen het gebruik van een enkel antipsychoticum aan (6). De richtlijnen van de American Psychiatric Association (7,8) bijvoorbeeld pleiten ervoor om, veiligheidshalve en wegens de kostprijs, een antipsychoticum in monotherapie te geven. Wetenschappelijk onderzoek levert maar weinig informatie over combinatiebehandelingen. Bovendien werden maar heel weinig studies gepubliceerd over de veiligheid van een antipsychotische combinatiebehandeling, zowel voor wat betreft hun farmacodynamische als hun farmacokinetische effect (1). We zouden dus kunnen verwachten dat polyfarmacie niet vaak voorkomt, en het laatste redmiddel is voor de ernstigste gevallen. Als we de voorschrijfprijzen vanaf de jaren 70 tot nu vluchtig bekijken, blijkt antipsychotische polyfarmacie bij patiënten met een psychotische stoornis echter een wijdverspreide praktijk te zijn. Het is anderzijds evenwel niet mogelijk deze aanpak te rechtvaardigen met bevredigende wetenschappelijke argumenten. Op dit moment bewijst niets dat de combinatie van verschillende antipsychotica een "supereffect op het welzijn" of op het "herstel" zou hebben (4,9-18). De wetenschappelijke literatuur toont aan dat bijna een vierde van de ambulante patiënten (10) en de helft van

de opgenomen patiënten (19) twee antipsychotica krijgen als onderhoudsbehandeling (4). In België, volgens de studie die werd uitgevoerd door De Hert et al. (20), krijgt 30,6% van de opgenomen psychotische patiënten twee antipsychotica, 9,8% krijgt er drie, en 2,2% vier of meer. Het is zoals Stahl samenvattend zegt (21): "*polyfarmacie lijkt de vaakst gebruikte, maar ook de slechtst geëvalueerde praktijk te zijn binnen de klinische psychofarmacologie. Het is een 'dirty little secret: ... something everybody does and nobody admits'...*".

Onderzoek van deze combinaties lijkt meer dan ooit noodzakelijk om te kunnen bepalen welke van deze het doeltreffendst en het veiligst zijn en alsook de evolutie van de betrokken patiënten significant te kunnen beïnvloeden. Grondiger onderzoek is dus vereist vooraleer duidelijke richtlijnen kunnen worden opgesteld.

2. Definitie

Er bestaat (nog) geen consensus over de definitie van de term "polyfarmacie" (4). Het is moeilijk om een duidelijke, nauwkeurige en constante definitie van polyfarmacie te vinden (6). De definitie varieert volgens de studies en de context waarin ze wordt gebruikt. Sommigen definiëren polyfarmacie eerder negatief als de inname van meer geneesmiddelen dan klinisch nodig is. Dat stemt eerder overeen met de definitie van on-aangepast voorschrijfgedrag. Anderen definiëren polyfarmacie op basis van het aantal geneesmiddelen (twee, drie, vier of vijf of meer geneesmiddelen per klasse). In een overzicht van de meeste bestaande studies wordt een norm voorgesteld, die de grens instelt op twee geneesmiddelen per medische aandoening (4).

Zoals de meeste studies verstaan wij onder de term polyfarmacie **het gelijktijdige gebruik van verschillende antipsychotica** (17,22-26).

Antipsychotica blokkeren de dopaminereceptoren. We moeten echter eveneens waakzaam blijven voor hun interacties met andere receptoren: de antiserotoninerge, antihistaminerge, anticholinerge, antinoradrenerge werking. Dit werkingsmechanisme van de verschillende antipsychotica op verschillende neuroreceptoren kan eigenlijk als een vorm van polyfarmacie worden begrepen. Men kan voor of tegen polyfarmacie zijn, maar men moet erop wijzen dat in dit opzicht zowel een rationeel als irrationeel gebruik van polyfarmacie bestaat (zie punt 8). Polyfarmacie is soms nodig om de behandeling van bepaalde patiënten te optimaliseren (21).

3. Prevalentie

3.1. Algemeen

Algemeen beschouwd lijkt de mate van voorkomen van antipsychotische polyfarmacie erg

variabel te zijn (**Tabel 1**) (10,17). Doorgaans worden antipsychotica vooral vaak gecombineerd bij patiënten met ongunstige evolutieve kenmerken. Volgens een overzicht van Stahl (10) over het voorschrijven van antipsychotica blijkt dat er in 4 tot 25% van de gevallen wordt gecombineerd. Correll et al. (26), zich baserend op de resultaten van 16 studies, geven aan dat 3 tot 71% van de schizofrene patiënten meerdere antipsychotica inneemt.

Volgens Stahl (10) is in de literatuur aangetoond dat de meeste prevalentiestudies over de combinaties van antipsychotica op een strikte manier zijn uitgevoerd. Ze sluiten bijvoorbeeld niet uit dat artsen bewust kunnen overschakelen op combinaties waarbij men twee geneesmiddelen laat overlappen om de bijwerkingen en het risico op reboundsymptomen te verminderen als de eerste behandeling wordt stopgezet. Deze combinatie maakt evenwel een rationeel gebruik uit. Op deze wijze wordt het percentage polyfarmacie dan ook overschat.

Zoals de meeste studies verstaan wij onder de naam polyfarmacie het gelijktijdige gebruik van verschillende antipsychotica.

3.2. België

In 1999 werd in 45 afdelingen van 13 Belgische psychiatrische ziekenhuizen een grote prospectieve en naturalistische follow-upstudie gestart over psychotische stoornissen. Op het moment van de presentatie van de gegevens werden 1.309 opgenomen psychotische patiënten gevolgd met de PECC**.

De Hert (20), gebruik makend van de PECC, wijst in zijn onderzoek erop dat meer dan een vierde van de 1.215 opgenomen psychotische patiënten minstens twee antipsychotica toegediend krijgt (**Tabel 2**).

Hanssens et al. (24) hebben in een recente studie over ambulante patiënten vastgesteld dat 15,8% van de patiënten minstens twee antipsychotica toegediend kreeg (**Tabel 3**).

Een andere analyse van dezelfde gegevensbank heeft zich toegelegd op de eventuele verschillen tussen de behandeling van een eerste episode en een chronische behandeling. Daaruit blijkt duidelijk dat tijdens een eerste episode vaker monotherapie met atypische antipsychotica (risperidone, clozapine en olanzapine) wordt toegepast (49,5% vs. 37,2% voor patiënten met chronische schizofrenie, n = 181). Toch krijgt 52,4% van de patiënten die een eerste episode doormaken en

Tabel 1: Prevalentiestudies over polyfarmacie met antipsychotica sinds 2000 (12,20,25,27-29;14,23,30,31;32-34;22,24,35-44).

Studie	Land	Opgenomen patiënten	Definitie van het soort polyfarmacie	Prevalentie
Huguelet et al. (2006)	Zwitserland	N = 253	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	36%
De Hert et al. (2006)	België	N = 1.215	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	30,6%
Schumacher et al. (2003)	Verenigde Staten	N = 206	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	41%
Jaffe&Levine (2003)	Verenigde Staten	N = 7.130	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica gedurende minstens 28 dagen	31%
Lelliott et al. (2002)	Verenigd Koninkrijk	N = 3.576	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica op een dag	50,5%
Procysbyn et al. (2001)	Canada	N = 229	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica bij hun ontslag uit het ziekenhuis	27,5%

Naargelang van de gebruikte methodologie schommelen de resultaten tussen 27,5% en 50,5%.

Studie	Land	Opgenomen patiënten	Definitie van het soort polyfarmacie	Prevalentie
Biancosino et al. (2005)	Italië	N = 354	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	28%
Procysbyn & Thompson (2004)	Canada	N = 339	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	49,3% (schizoaffectieve stoornis) 44,7% (schizofrenie) 29,9% (bipolaire stoornis) 22,5% (niet-gespecificeerde psychose)
McCue et al. (2003)	Verenigde Staten	N = 459 (1995) N = 584 (2000)	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	1995: 0% 2000: 15,9%
Centorrino et al. (2002)	Verenigde Staten	N = 349 (1998) N = 299 (1993) N = 50 (1989)	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	15,8% van de patiënten die in 1998 uit het ziekenhuis ontslagen werden 38,1% op om het even welk moment tijdens de opname 25% (psychotische stoornissen) 10,6% (affectieve stoornissen) 8,1% (andere stoornissen)

Naargelang van de gebruikte methodologie schommelen de resultaten tussen 0% en 49,3% (voor schizoaffectieve patiënten).

Studie	Land	Ambulante en opgenomen patiënten	Definitie van het soort polyfarmacie	Prevalentie
Faries et al. (2005)	Verenigde Staten	N = 796	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	26,9% (>300 dagen)
Rupnow et al. (2003)	Verenigde Staten	N = 14.933	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	49,2% (31,3% = AP+RIS; 38,4% = AP+OLZ; 46,1% = AP+QUE)
Wang et al. (2000)	Verenigde Staten	N = 154	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica op het moment van de studie	17% (15% = 2APs; 2% ≥ 3APs)

Naargelang van de gebruikte methodologie schommelen de resultaten tussen 17% en 49,2%.

Studie	Land	Ambulante patiënten	Definitie van het soort polyfarmacie	Prevalentie
Kreyenbuhl et al. (2006)	Verenigde Staten	N = 61.257	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica gedurende minstens 90 dagen	≥ 30 dagen: 20% ≥ 60 dagen: 13,1% ≥ 90 dagen: 9,5% (74% = AP + NL; 18% = 2 AP; 6% = 2 NL)
Hanssens et al. (2006)	België	N = 1.000	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	15,8%
Humberstone et al. (2004)	Nieuw-Zeeland	N = 3.178	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	16,4%

Ganguly et al. (2004)	Verenigde Staten	N = 31.435	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica gedurende minstens 14 dagen	≥ 14 dagen: 40% (gemiddelde termijn van de combinatie = 149 dagen) > 60 dagen: 23% (gemiddelde termijn van de combinatie = 236 dagen) (68% = AP + NL polyfarmacie; 11% = CLZ polyfarmacie)
Del Paggio (2003)	Verenigde Staten	N = 628/504	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	N = 504 (2% (2AP), 1% (3AP)) N = 628 (7% (AP+NL))
Tempier & Pawliuk (2003)	Canada	N = 83	Gelijktijdig gebruik van een atypisch antipsychoticum en een klassiek neurolepticum op het ogenblik van het interview	19%
Tapp et al. (2003)	Verenigde Staten	N = 715	Gelijktijdig gebruik van een atypisch antipsychoticum met een klassiek neurolepticum of een ander atypisch antipsychoticum gedurende minstens 30 dagen	13%
Correll et al. (2003)	Verenigde Staten	N = 223	De patiënten kregen twee antipsychotica	35% (54,5% = NL+AP; 35,3% = 2APs; 10,2% = 2 NLs)
Clark et al. (2002)	Verenigde Staten	N = 836	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	1995: 6% 1999: 24%
Covell et al. (2002)	Verenigde Staten	N = 369	De patiënten kregen twee antipsychotica	11% (85% = AP + NL oraal of in depotvorm; 15% = 2 AP) N = 114 (60% termijn van de combinatie > 1 maand; 27% termijn van de combinatie > 6 maanden; 18% termijn van de combinatie > 1 jaar; 10% termijn van de combinatie > 2 jaar)
Weissman (2002)	Verenigde Staten	N = 2.911 (2000) N = 2.987 (2001)	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	2000: 15% 2001: 17% (±78% = AP + NL; ± 20% = ≥ 2 AP; ±2,5% = ≥ 2 NL)
Leslie & Rosenheck (2001)	Verenigde Staten	N = 34.925	De patiënten kregen minstens twee antipsychotica	6,8%

Naargelang van de gebruikte methodologie schommelen de resultaten tussen 2% en 40%.

een combinatiebehandeling ondergaan, klassieke neuroleptica, zowel sedatieve als incisieve, in combinatie met atypische antipsychotica. De overige 47,6% wordt behandeld met atypische antipsychotica in combinatie met uitsluitend sedatieve klassieke neuroleptica (45). Polyfarmacie komt dus frequent voor, maar minder vaak bij patiënten die een eerste episode doormaken (Figuur 1).

3.3. Opmerkingen

Polyfarmacie in de loop der tijd

Vooraleer de atypische antipsychotica op de markt kwamen, was polyfarmacie al eerder regel dan uitzondering. In de Verenigde Staten "geenoot" volgens een studie van Wilson et al. (46) 38% van de patiënten met chronische schizofrenie "de voordelen" van polyfarmacie: 36% kreeg twee geneesmiddelen toegediend, 2% meer dan twee geneesmiddelen. Na de lancering van de

atypische antipsychotica bleef polyfarmacie een wijdverspreide praktijk (Tabel 1). In een grote retrospectieve studie (n = 31.435) hebben Ganguly et al. (22) voor de behandeling van schizofrenie aangetoond dat polyfarmacie toenam in de periode tussen 1998 en 2000 (32% in 1998, 41% in 2000; $p < 0,0001$). McCue et al. (31) kwamen in hun studie tot dezelfde vaststelling (0% in 1995, 15,9% in 2000; $p < 0,0001$).

Polyfarmacie en de klassen antipsychotica

Quetiapine, clozapine en ziprasidone worden significant meer toegediend in geval van polyfarmacie (1,15,19,22,26,28,33,37). Volgens het overzicht van Stahl (10) en Canales et al. (1) worden clozapine en quetiapine dikwijls voorgeschreven in combinatie met andere atypische antipsychotica, terwijl de klassieke neuroleptica vaker worden gecombineerd met risperidone of olanzapine.

4. Factoren die in verband worden gebracht met polyfarmacie

Uit alle resultaten over de prevalentie van polyfarmacie blijkt dat we een beter inzicht moeten krijgen in de redenen en criteria van deze praktijken. Het blijft heel belangrijk om de mechanismen die tot polyfarmacie leiden, beter te begrijpen, zodat we ons kunnen wapenen tegen de nefaste gevolgen ervan.

Weinig studies vermelden de factoren die in verband kunnen worden gebracht met de praktijk van het combineren van antipsychotica. Polyfarmacie bij schizofrenie hangt af van patiëntgebonden factoren, maar ook van de voorschrijfgewoontes naargelang het land of het verzorgingscentrum (47,48). Lelliott et al. (29) hebben opgemerkt dat de volgende factoren samenhangen met polyfarmacie: jonge leeftijd, mannelijk geslacht, gedwongen opname en diagnose van

schizofrenie (vs. andere stoornissen). De studie van Sim et al. (48) heeft polyfarmacie in verband gebracht met het mannelijke geslacht, een jonge leeftijd en een langere duur van de aandoening. Tot slot hebben andere referenties als geassocieerde factor het gebruik van anticholinergica, dat meer voorkomt in geval van polyfarmacie, vermeld (12,24,49). Onlangs nog hebben twee studies aangetoond dat de toediening van verschillende antipsychotica samenhangt met de ernst van de aandoening, en de aanwezigheid van positieve symptomen, vooral vijandigheid (23) of agitatie (50).

Polyfarmacie bij schizofrenie hangt ook af van factoren die te maken hebben met de voorschrijfgewoonten volgens het land (47,48). In verschillende Aziatische landen komt polyfarmacie erg vaak voor: volgens Sim et al. (48) bij 45% van de opgenomen patiënten. In Japan wordt tot in 90% van de gevallen antipsychotische polyfarmacie toegepast, maar blijkbaar in lagere doses (51).

Patiënten die een combinatie van antipsychotica toegediend krijgen, onderscheiden zich door ongunstige evolutieve kenmerken: deze patiënten worden vaker in opvangcentra geplaatst, krijgen vaker een invaliditeitsuitkering of zijn werkloos. Ze vertonen bovendien een evolutief profiel dat zich kenmerkt door een vroeg begin van hun aandoening, een lange evolutie en meer opnames (25).

Ananth et al. (4) hebben de volgende factoren vermeld (zie ook **Tabel 4**):

- a. Schizofrenie is ongeneeslijk. Het is een chronische, erge en ernstige aandoening. Op dit moment vormen de antipsychotica de doeltreffendste behandeling van schizofrene psychoses. Helaas kunnen ze deze psychoses niet altijd genezen. Bij slechts 20% van de schizofrene patiënten verdwijnen de symptomen volledig (5). Antipsychotica zijn geneesmiddelen met als doel om de psychotische symptomen te verminderen, een terugval te voorkomen en de levenskwaliteit te verbeteren (*not etiologically targeted medications*). Aangezien deze aandoening niet kan genezen worden, kunnen psychiaters hun toevlucht nemen tot klinische alternatieven zoals polyfarmacie.

Het verband tussen polyfarmacie en een ongunstige evolutie (of de aanwezigheid van belangrijke positieve symptomen) laat vermoeden dat artsen extra medicatie voorschrijven als hun patiënten slecht reageren op een enkelvoudige behandeling.

- b. Omdat psychiaters menen dat er geen ernstige bijwerkingen met een risico op overlijden bestaan, durven ze gemakkelijker overschakelen op combinaties van geneesmiddelen.

Tabel 2: Aantal antipsychotica gebruikt door opgenomen psychotische patiënten (20).

Aantal antipsychotica	1	2	3	4	5	6
SGA monotherapie	97,1	2,9	0	0	0	0
sNL + SGA	0	92,4	7,6	0	0	0
iNL + SGA	0	60,4	29,4	6,6	3,1	0,5
NL monotherapie	54,4	31,1	12,7	1,5	0,3	0
Totale populatie	57,8	30,6	9,4	1,5	0,6	0,1

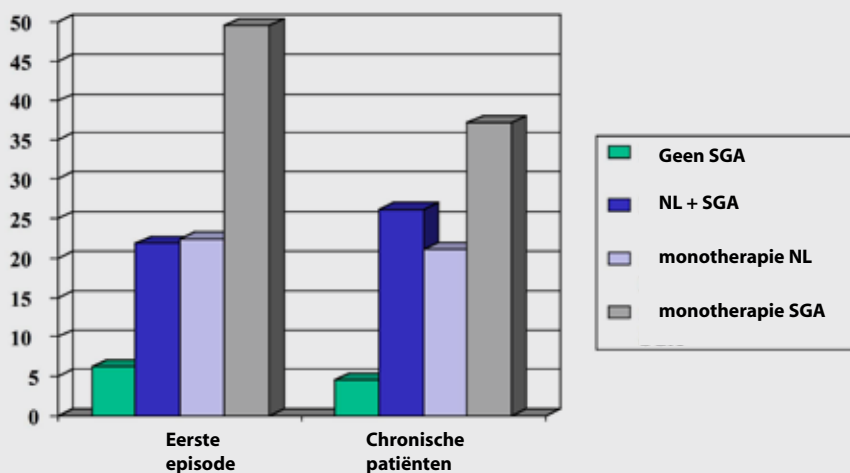
SGA = atypisch antipsychoticum; NL = klassieke neuroleptica; sNL = sedatieve klassieke neuroleptica; iNL = incisieve klassieke neuroleptica

Tabel 3: Aantal antipsychotica gebruikt door ambulante psychotische patiënten (24).

Aantal antipsychotica (SGA+NL) % patiënten	1	2	3	4
SGA monotherapie	93,8	6,2	0	0
zNL + SGA	0	86,8	13,2	0
sNL + SGA	0	78,9	16,7	4,4
NL monotherapie	74,5	20,8	4,4	0,3
Totale populatie	73	22,8	3,7	0,5

SGA = atypisch antipsychoticum; NL = klassieke neuroleptica; zNL = zwakke klassieke neuroleptica; sNL = sterke klassieke neuroleptica

Figuur 1: Frequentie van monotherapie en polyfarmacie (45).



Tabel 4: Factoren die in verband worden gebracht met polyfarmacie (volgens 4).

Psychiatergebonden factoren	Ziektegebonden factoren	Contextgebonden factoren	Factoren die te maken hebben met farmaceutische bedrijven	Sociaalculturele factoren
Vertrouwen op "zijn persoonlijke recepten"	Chronische aandoening	Familiale druk	Reclame in de pers	In overeenstemming met de voorschrijfgewoontes volgens het land of het verzorgingscentrum
Veronachtzaming van de aanbevelingen	Geen hoop op genezing Comorbiditeit	Druk van instellingen die uitkeringen uitbetalen Administratieve druk om lange ziekenhuisverblijven te verkorten	Buitensporige marketingbeloften	

- c. De informatie die beschikbaar is op internet, kan patiënten en/of hun omgeving ertoe aanzetten om aan hun therapeut verschillende geneesmiddelen te vragen.
- d. De beschikbaarheid van antipsychotica met verschillende farmacodynamische profielen biedt psychiaters een aantrekkelijke mogelijkheid om diverse antipsychotica te gebruiken zodat, op zijn minst theoretisch, de kans groter wordt dat patiënten een vermindering van hun symptomen met een minimum aan bijwerkingen (*one drug for one symptom*) vaststellen. We zouden echter een opeenstapelingen van antipsychotica moeten bannen, hetgeen gewoonweg een opeenvolging van voorgeschreven geneesmiddelen is, die elk op een symptoom reageren dat op een bepaald moment in de evolutie aanwezig is.

Polyfarmacie komt frequent voor, maar minder vaak bij patiënten die een eerste episode doormaken.

5. Argumenten pro en contra polyfarmacie

5.1. PRO

5.1.1. Verhoging van de doeltreffendheid van de antipsychotica voor patiënten met therapieresistente symptomen en/of vermindering van de bijwerkingen (17)

Een grotere doeltreffendheid wordt het vaakst vermeld als reden om over te schakelen op combinaties van geneesmiddelen (16,17). Een van de doelstellingen van de combinatie van twee stoffen is om de bijwerkingen te corrigeren die ze in monotherapie veroorzaken, omdat in deze

gevallen lagere doses kunnen worden voorgeschreven. Als verschillende geneesmiddelen in een verlaagde dosis worden voorgeschreven, kunnen de therapeutische effecten zich opstapelen, maar de bijwerkingen kunnen afnemen door de lage concentratie van elk geneesmiddel of door een opheffing van tegengestelde effecten. De bijwerkingen door polyfarmacie dreigen echter toe te nemen. In vergelijking met patiënten die met monotherapie worden behandeld, gebruiken mensen die meerdere antipsychotica toegediend krijgen, meer anticholinergica (5,12,15,24,34,49).

5.1.2. Verhoging van het effect op agitatie en op de positieve symptomen bij patiënten met een acute psychotische symptomatologie (1,52,53)

5.1.3. Op zoek naar extra therapeutische effecten

Geneesmiddelen hebben specifieke effecten op diverse doelsymptomen en daardoor zijn meerdere geneesmiddelen vereist om alle symptomen te behandelen die een patiënt kan vertonen. Geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen om dezelfde stoornis te controleren kunnen complementaire therapeutische effecten hebben. Door over te schakelen op een combinatie van antipsychotica kan op verschillende neuroreceptoren worden ingewerkt (5,15).

5.1.4. Verbetering van de metabole effecten

Clozapine en olanzapine (gevolgd door quetiapine en risperidone) verhogen de gewichtstoename, het risico op diabetes en de insulineresistentie en gaan ook gepaard met abnormale triglyceridespiegels (54-56). Amisulpiride, aripiprazole en ziprasidone lijken het minst verhoogde risico te vertonen op gewichtstoename, diabetes, lipidenstoornissen en een verhoogde insulineresistentie (56). Henderson et al. (55)

hebben vastgesteld dat de metabole risico's die in verband worden gebracht met clozapine, afnemen door het middel te combineren met aripiprazole. Door de combinatie clozapine-aripiprazole daalden op een significante wijze het gewicht ($p = 0,003$), de BMI ($p = 0,004$) en de totale cholesterolserumspiegel ($p = 0,002$). Ook de triglyceridenserumspiegels ($p = 0,04$) namen door deze combinatie af.

5.2. CONTRA

5.2.1. Geen valide basis om de dosering van antipsychotica in combinaties te bepalen om de symptomen en bijwerkingen te verminderen

Hoewel antipsychotische polyfarmacie na 40 jaar nog steeds wordt gebruikt, ontbreken overtuigende bewijzen om deze controversiële behandelingsstrategie vol te houden.

5.2.2. Risico om de bijwerkingen met polyfarmacie te verhogen (5,6,16,57)

In verschillende studies worden dikwijls extrapiramidale bijwerkingen (12,13,48), sedatie (58) en hyperprolactinemie (59,60,61) gemeld bij patiënten die verschillende antipsychotica innemen. Volgens Correll et al. (26) verhoogt antipsychotische polyfarmacie, net als andere risicofactoren zoals de Body Mass Index (BMI), leeftijd en schizofrenie, het risico op een metabool syndroom.

5.2.3. Risico op mogelijk gevaarlijke farmacodynamische*** interacties

Bijvoorbeeld: we moeten vermijden om antipsychotica die de QTc kunnen verlengen (vb. sertindole of ziprasidone), voor te schrijven samen met andere antipsychotica die een hoger risico inhouden op een verlenging van het QTc-interval, zoals thioridazine, chloorpromazine, droperidol en pimozide. De combinatie van deze antipsychotica is bijzonder riskant (62).

5.2.4. Slechte therapietrouw: de therapietrouw is nog slechter bij een complexe medicamenteuze behandeling (6)

Het aantal dagelijkse innames (63,64) en de complexiteit van het voorgeschreven geneesmiddelschema worden het vaakst vermeld bij de als nadelig geïdentificeerde factoren voor therapietrouw (63,65). Verhoging van het aantal geneesmiddelen kan de therapietrouw verminderen (57). De toevoeging van een tweede psychotroop middel compliceert de inname van geneesmiddelen, maar kan anderzijds soms de therapietrouw verbeteren, omdat de therapeutische respons toeneemt of omdat de bijwerkingen afnemen (66,67) (zie punt 7).

5.2.5. Hogere financiële kostprijs als atypische antipsychotica worden gecombineerd

Atypische antipsychotica zijn veel duurder dan klassieke neuroleptica. Anderzijds werd er echter aangetoond dat deze atypische antipsychotica het gezondheidszorgbudget significant verlagen omdat ze het aantal dure interventies, zoals langdurige en frequente opnames, verminderen (68-74). Polyfarmacie kost ook veel meer wanneer atypische antipsychotica worden gecombineerd, terwijl er geen stevige wetenschappelijke basis bestaat om dat systematisch te rechtvaardigen (5,57).

5.2.6. Tardieve dyskinesie

Het risico op tardieve dyskinesie neemt toe bij een combinatie van klassieke neuroleptica of van klassieke neuroleptica met atypische antipsychotica (57).

5.2.7. Verhoogde mortaliteit (9,18,75)

Waddington et al. (9) hebben in een prospectieve studie van 10 jaar de mortaliteit van patiënten met schizofrenie (n = 88) onderzocht. Zij toonden aan dat het gelijktijdige gebruik van meerdere klassieke neuroleptica een factor kan zijn die samenhangt met een verhoogd risico op mortaliteit (RR = 2,46; BI 95%, 1,10-5,47, p = 0,03). Joukamaa et al. (75) hebben, in een andere prospectieve studie van 17 jaar (n = 99), eveneens vastgesteld dat de gelijktijdige inname van meerdere klassieke neuroleptica gepaard gaat met een buitensporige mortaliteit. Het sterftecijfer neemt met een factor 2 tot 3 toe, samen met de verhoging van het aantal klassieke neuroleptica (Tabel 5).

5.2.8. Langdurige opnames

Volgens de retrospectieve studie van Centorrino et al. (16) bestaat er een correlatie tussen polyfarmacie en de verblijfsduur in het ziekenhuis.

6. Studies over polyfarmacie

Er bestaan maar weinig gerandomiseerde gecontroleerde studies over het gecombineerd gebruik van antipsychotica, zowel wat hun farmacodynamisch effect betreft als vanuit farmacokinetisch oogpunt. De meeste studies bestaan uit gevalbeschrijvingen (Tabel 6) of zijn niet-gerandomiseerde en ongecontroleerde studies (22). Tabel 5 toont de contradicties tussen deze verschillende resultaten. Er bestaan slechts 5 gecontroleerde studies, maar die hebben betrekking op therapieresistente patiënten (zie punt 7). Volgens Huguelet et al. (25) moeten de doorgaans positieve resultaten van deze onderzoekingen worden getemperd omdat negatieve resultaten slechts zelden worden gepubliceerd. Bovendien hebben artsen de neiging om het belang van het placebo-effect in gevalrapporteringen te ontkennen: het effect van de combinatie heeft in dit geval weinig te maken met de farmacologische eigenschappen van de geneesmiddelen (76).

7. Polyfarmacie bij therapieresistente patiënten

Clozapine maakt de voorkeursbehandeling uit voor therapieresistente schizofrene patiënten. Als een patiënt na verschillende episodes niet adequaat reageert op de gebruikelijke gemiddelde dosis van een atypisch antipsychoticum, moet de dosis eerst worden verhoogd vooraleer wordt overgeschakeld op een ander geneesmiddel. Kane et al. (117) hebben zich toegelegd op vragen waarop de literatuur geen overtuigend antwoord biedt. Ze vroegen aan experts om aan te duiden wanneer ze zouden overschakelen op een ander geneesmiddel als een patiënt met meerdere chronische episodes niet adequaat reageerde op de gebruikelijke gemiddelde dosis van een geneesmiddel. Meer dan 90% van de experts zou eerst de dosis van CLZ en OLZ verhogen vooraleer over te schakelen. Ze zouden tot een dosis van 850mg/dag voor CLZ en 40mg/dag voor OLZ gaan. Meer dan 80% van de experts zou eerst de dosis RIS en QUE verhogen tot respectievelijk 10mg/dag en 1.100 mg/dag vooraleer ze zouden veranderen van geneesmiddel.

Deze strategie wordt met klassieke neuroleptica, wgens hun bijwerkingen (vooral EPS en TD), niet aanbevolen. In dat geval bevolen de deelnemers aan het onderzoek van Kane et al. (117) RIS aan als vervangingsgeneesmiddel. Volgens hetzelfde onderzoek mocht CLZ pas worden overwogen na non-respons op twee atypische antipsychotica. Als er werd overgeschakeld op orale antipsychotica, werd kruistitratie van de dosis als beste strategie gedeut.

Volgens Josiassen et al. (57) zijn in de Verenigde Staten 325.000 patiënten met schizofrenie therapieresistent, en reageren ook onvoldoende op CLZ. Er bestaan slechts enkele dubbelblinde studies over het gebruik van antipsychotica in combinatie met CLZ bij therapieresistente patiënten met schizofrenie. Toch wordt bij 10-13% van de resistente patiënten in de Verenigde Staten en bij 35-60% van de resistente patiënten in Europa gemeld dat ze een antipsychoticum in combinatie met CLZ gebruiken (10,115,118-120).

Hoewel er weinig gecontroleerde klinische studies voorhanden zijn die de doeltreffendheid van een combinatiebehandeling met antipsychotica evalueren (Tabel 7), ondersteunen bepaalde gegevens toch het gelijktijdige gebruik van een klassiek neurolepticum of van een atypisch antipsychoticum bij patiënten die met CLZ werden behandeld en niet reageerden op een adequate poging (6 tot 12 maanden) of geen hogere CLZ-doses verdroegen. De combinatie van CLZ met lage doses RIS, bijvoorbeeld, zou de positieve en negatieve symptomen sterker kunnen verminderen zonder een significante verhoging van de bijwerkingen die zouden ontstaan bij een hogere dosis CLZ in monotherapie. Deze combinatie werd in verschillende overzichten als nuttig beschouwd. Sommige studieresultaten wijzen erop dat de toevoeging van RIS aan de behandeling met CLZ een extra klinisch voordeel biedt voor patiënten die niet of gedeeltelijk reageerden op CLZ alleen (57,121,122). In recente studies van Anil Yagcioglu et al. (58) en Honer et al. (5) daarentegen werd de niet doeltreffendheid van deze combinatie aangetoond.

In verband met de verhoging van de dosis OLZ werd slechts één onderzoek op een gerandomiseerde wijze (123) uitgevoerd.

8. Rationeel en irrationeel gebruik: aanvaardbare en onaanvaardbare polyfarmacie

Er bestaat een rationeel en irrationeel gebruik van polyfarmacie (10,6,16,52).

8.1. Kruistitratie van de dosis

Als van een nieuw antipsychoticum op een ander wordt overgeschakeld, getuigt het dikwijls van voorzichtigheid om kruistitratie (*cross-titration*) toe te passen (Figuur 2). Dat wil zeggen dat de

Tabel 5: Mortaliteit volgens het aantal gecombineerde klassieke neuroleptica (75).

Aantal klassieke neuroleptica	Mortaliteit (%) (n = 39)
0	20% (n = 5)
1	35% (n = 11)
2	44% (n = 15)
≥ 3	57% (n = 8)

Tabel 6: Rapporteringen omtrent antipsychotische polyfarmacie (77-94; 90,95-99; 89,100-116).

Rapportering	n	Combinatie	Schaal	Positief resultaat
Petrovic et al. (2006)	23	HAL i.m. + RIS met verlengde werking	BPRS, PANSS	Afname van de BPRS-score met 7,3 punten ($p < 0,05$) en een daling met minstens 20% op de totale PANSS-score
Zink et al. (2004)	1	CLZ + ZIPRA	PANSS, GAF, GIF	Klinische Verbetering Daling van de bijwerkingen
Duggal (2004)	1	OLZ + ARIPI	PANSS	Verbetering van de positieve PANSS-score met 50%, van de negatieve PANSS-score met 69% en van de algemene psychopathologie met 45%
Raju et al. (2001)	2	RIS + CLZ	PANSS	Klinische verbetering
Witz et al. (2000)	1	OLZ + SULP	PANSS, CGI	Afname van de PANSS-score met 50 punten, daling van de CGI-score van 7 naar 1
Adesanya & Pantelis (2000)	2	RIS + CLZ	Geen	Klinische verbetering
Raskin et al. (2000)	3	RIS + CLZ	PANSS	Verbetering van de PANSS-score met 30%
Rhoads (2000)	1	OLZ + CLZ	Geen	Klinische verbetering
Stubbs et al. (2000)	1	CLZ + SULP	Geen	Klinische verbetering
Takhar (1999)	1	OLZ + PI	BPRS	Klinische verbetering
Waring et al. (1999)	31	RIS/OLZ/QUE + NL (vb. HAL, FLU)	Geen	2/3 van de patiënten ontslagen uit het ziekenhuis
Morera et al. (1999)	2	RIS + CLZ	BPRS	Klinische verbetering
Cooke & de Leon (1999)	1	CLZ + HAL	Geen	Klinische verbetering
Mantonakis et al. (1998)	1	RIS + OLZ	Geen	Klinische verbetering
Mowerman & Siris (1996)	7	CLZ + LOX	BPRS	Klinische verbetering
Bacher & Kaup (1996)	18	RIS + NL	Geen	Klinische verbetering bij 10/18 patiënten
Goss (1995)	1	RIS + THIO	Geen	Klinische verbetering
Tyson et al. (1995)	1	RIS + CLZ	Geen	Klinische verbetering

HAL = haloperidol; CLZ = clozapine; RIS = risperidone; QUE = quetiapine; OLZ = olanzapine; ARIPI = aripiprazole; THIO = thioridazine; SULP = sulpiride; LOX = loxapine; FLU = flufenazine; PER = perfenazine; PI = pimozide; NL = klassieke neuroleptica

Rapportering	n	Combinatie	Schaal	Positief resultaat
Seger et Lamberti (2001)	1	RIS + OLZ	Geen	Klinische verbetering Priapisme
Chue et al. (2001)	1	RIS + QUE	Geen	Klinische verbetering Seksuele stoornissen (RIS 8mg)
Mantonakis et al. (1998)	2	RIS + CLZ	Geen	Klinische verbetering Hoofdtrillingen
Gupta et al. (1998)	2	OLZ + CLZ	BPRS	Klinische verbetering Sialorree
Patel et al. (1997)	1	RIS + CLZ	Geen	Verbetering van de psychotische stoornissen Verergering van de obsessieve-compulsieve symptomen
Mc Carthy & Terkelsen (1995)	2	RIS + CLZ	Geen	Klinische verbetering Minimale bijwerkingen

CLZ = clozapine; RIS = risperidone; QUE = quetiapine; OLZ = olanzapine; ZIPRA = ziprasidone

Rapportering	n	Combinatie	Schaal	Negatief resultaat
Abdullah et al. (2003)	1	OLZ + HAL	Geen	Neutropenie
Kontaxakis et al. (2002)	1	RIS + CLZ	Geen	Neurotoxisch syndroom
Senechal et al. (2002)	1	HAL + CLZ RIS + CLZ + twee andere AP's	Geen	Neutropenie Neutropenie
Hedges & Jeppson (2002)	1	OLZ + QUE	Geen	Epilepsieaanval
Beauchemin (2002)	1	RIS + CLZ	Geen	Maligne neuroleptisch syndroom
Beelen et al. (2001)	1	RIS + QUE	Geen	Verlenging van het QTc-interval
Mujica & Weiden (2001)	1	OLZ + HAL	Geen	Maligne neuroleptisch syndroom
Diaz & Hogan (2001)	1	QUE + CLZ	Geen	Sterke daling van de neutrofielenspiegel
Terao & Kojima (2001)	1	RIS + HAL	Geen	Verergering van de psychose

Jarventausta & Leinonen (2000)	1	OLZ + LEVO	Geen	Maligne neuroleptisch syndroom na 2 jaar
Gomberg (1999)	1	OLZ + HAL	Geen	Verergering van de parkinsonsymptomen
Cooke & de Leon (1999)	1	CLZ + PER	Geen	Verergering van de psychose
Chong et al. (1997)	1	RIS + CLZ	Geen	Aritmie
Chong et al. (1996)	1	RIS + CLZ	Geen	Verergering van de dwanghandeling om te stockeren
Godleski & Semyak (1996)	1	RIS + CLZ	Geen	Agranulocytose
Koreen et al. (1995)	1	RIS + CLZ	Geen	Lichte oculogyre crisis
Peacock & Gerlach (1994)	4	CLZ + NL	Geen	Agranulocytose (n = 1), cardiovasculaire effecten (n = 3), overlijden (n = 1)
Grohmann et al. (1989)	1	CLZ + NL	Geen	Overlijden

HAL = haloperidol; CLZ = clozapine; RIS = risperidone; QUE = quetiapine; OLZ = olanzapine; LEVO = levomepromazine; NL = klassieke neuroleptica; AP's = atypische antipsychotica

Tabel 7: Gecontroleerde klinische studies, open studies en syntheses die de doeltreffendheid evalueren van antipsychotische combinatiebehandelingen bij therapieresistente patiënten (5,55,57-59,119,121,122,124-133;123,134,135;136;137).

Studies	CLZ	Antipsychotische combinatiebehandeling	Resultaat
Freudenreich et al. (2007) Dubbelblinde studie van 6 weken (n = 24)	CLZ 456mg/dag	RIS 4mg/dag	Niet-significante daling van de totale PANSS-score (p = 0,154)
Mitsonis et al. (2007) (n = 27)	CLZ 100-900mg/dag	ARIPI 15mg/dag	Significante daling van de totale PANSS-score (p < 0,05), de negatieve PANSS (p < 0,001), de MADRS (p < 0,05), de MMSE (p < 0,01) en de QLS (p < 0,05), zonder toename van bijwerkingen
Karunakaran et al. (2007) (n = 24)	CLZ	ARIPI	Gewichtsafname (5,05kg)
Ziegenbein et al. (2006) Studie van 3 maanden (n = 11)	CLZ	ARIPI	Significante daling van de BPRS-score bij 7 patiënten zonder toename van bijwerkingen
Honer et al. (2006) Dubbelblinde studie van 8 weken (n = 68)	(CLZ + RIS) 492mg/dag (CLZ + PLA) 492mg/dag	RIS 2,94mg/dag	Geen significante verbetering
Henderson et al. (2006) Open studie van 6 weken (n = 10)	CLZ 455mg/dag	ARIPI 18mg/dag	Geen verbetering van de totale PANSS-score Significante gewichtsafname (p = 0,003), daling van de BMI (p = 0,004), en van het totale serumcholesterol (p = 0,002). Daling van de triglyceridenserumspiegel (p = 0,04)
Kontaxakis et al. (2006) Overzicht van de CLZ-RIS-studies, januari 1988- juni 2005) (n = 86)	CLZ 474,2mg/dag	RIS 4,6mg/dag	Significante verbetering in 43% van de gevallen (n = 37) Belangrijke bijwerkingen: EPS of akathisie (9,3%), sedatie (7%), sialorree (5,8%)
Anil Yagcioglu et al. (2005) Dubbelblinde studie van 6 weken (n = 30)	(CLZ + RIS) 515,6mg/dag (CLZ + PLA) 414,3mg/dag	RIS 5,1mg/dag	Significantere verbetering op de positieve PANSS in de groep CLZ + PLA Geen verschil in bijwerkingen tussen de twee groepen
Josiassen et al. (2005) Dubbelblinde studie van 12 weken (n = 40)	(CLZ + RIS) 528,8mg/dag (CLZ + PLA) 402,5mg/dag	RIS 4,43mg/dag	Daling van de totale BPRS-score met minstens 20% bij 35% (n = 7) van de patiënten van de CLZ + RIS-groep tegenover 10% (n = 2) van de patiënten van de CLZ + PLA-groep (p < 0,01)
Agelink et al. (2004) (n = 7)	CLZ 293mg/dag	AMI 543mg/dag	Afname van de totale BPRS-score (met 16,4 punten) in vergelijking met de beginscore na een combinatiebehandeling Geen verlenging van het QTc-interval
Kaye (2003) Open studie (n = 11)	CLZ 459mg/dag	ZIPRA 160mg/dag	Afname van de bijwerkingen van CLZ
De Groot et al. (2001) Open studie van 4 weken (n = 12)	CLZ 355,1 ± 97,0 µg/L	RIS 5,3mg/dag	Geen verbetering van de totale, positieve of negatieve PANSS (een daling van de score met minstens 20%) Orthostatische hypotensie (n = 1)
Henderson et al. (2001) Retrospectieve studie (n = 40)	(CLZ + RIS) 528,8mg/dag (CLZ + PLA) 402,5mg/dag	RIS 6,20mg/dag	Stijging van de prolactinespiegel in de RIS-CLZ-groep (p < 0,0001)

Taylor et al. (2001) Open studie van gemiddeld 12 weken (n = 13)	CLZ 317mg/dag	RIS 3mg/dag	Algemene verbetering in de ernst van de PANSS-symptomen Afname van de totale PANSS-score met minstens 20% in vergelijking met de beginscore (p = 0,0002) voor 7 patiënten Verergering van het compulsieve gedrag bij 1 patiënt
Reinstein et al. (1999)	CLZ	QUE	Significante gewichtsafname (p = 0,003), daling van de BMI (p = 0,004), en van het totale serumcholesterol (p = 0,002) Daling van de triglyceridenserumspiegel (p = 0,04)
Friedman et al. (1997) Retrospectieve studie (n = 7)	CLZ 425mg/dag	PI 4mg/dag	Significante verbetering van de BPRS-score (p = 0,003)
Henderson & Goff (1996) Open studie van 4 weken (n = 12)	CLZ 479,2mg/dag	RIS 3,8mg/dag	Afname van de score met minstens 20% op de BPRS in vergelijking met de beginscore voor 10 patiënten sialorree (n = 5)
Shiloh et al. (1997) Dubbelblinde studie van 10 weken	(CLZ + Sulp) 403,1mg/dag (CLZ + PLA) 445,8mg/dag	Sulp 600mg/dag	Afname van de totale BPRS-score met 19,8% in vergelijking met de beginscore in de CLZ + Sulp-groep (in vergelijking met een afname van de totale BPRS-score met 14,6% in de CLZ + PLA-groep (p < 0,05)

CLZ = clozapine; RIS = risperidone; Sulp = sulpiride; ZIPRA = ziprasidone; AMI = amisulpiride; QUE = quetiapine; PI = pimozide; ARIPI = aripiprazole; PLA = placebo; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; QLS = Quality of Life Scale

Studies	OLZ	Antipsychotische combinatie-behandeling	Resultaat
Zink et al. (2004) Retrospectieve studie (n = 7)	OLZ 21,4mg/dag	AMI 485,7mg/dag verbetering van de GAF-score (met 29,2 punten),	Verbetering van de positieve en negatieve symptomen; verbetering van de GAF-score (met 29,2 punten); verbetering van de CGI-score (van 5,9 naar 3,6) Gewichtstoename: 6,2 kg, EPS bij 2 patiënten
Kotler et al. (2004) Gerandomiseerde gecontroleerde studie (n = 17)	OLZ 22,2mg/dag	Sulp 600mg/dag	Significante verbetering van de HAM-D-score; Geen verbetering van de totale PANSS en de HAM-A
Lerner et al. (2000) Open studie (n = 5)	OLZ 10-15mg/dag	RIS 1-5mg/dag	Verbetering van de BPRS-score met 25 tot 38%
Raskin et al. (2000) Open studie van 10 weken (n = 6)	OLZ 26,67mg/dag (20-40mg/dag)	Sulp 367,67mg/dag (60-600mg/dag)	Afname van de totale PANSS-score met 33% in vergelijking met de beginscore Afname van de totale BPRS-score met 42,4% in vergelijking met de beginscore Geen bijwerkingen

OLZ = olanzapine; Sulp = sulpiride; AMI = amisulpiride; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; GAF = Global Assessment of Functioning scale; CGI = Clinical Global Impression scale

Studies	QUE	Antipsychotische combinatie-behandeling	Resultaat
Potkin et al. (2002) Gerandomiseerde open studie (n = 36)	QUE 300mg b.i.d.	RIS 3mg/dag HAL 7,5mg/dag THIO 200mg/dag	Somnolentie (RIS), insomnia en xerostomie (RIS, HAL en THIO), vertigo (THIO)

QUE = quetiapine; RIS = risperidone; HAL = haloperidol; THIO = thioridazine

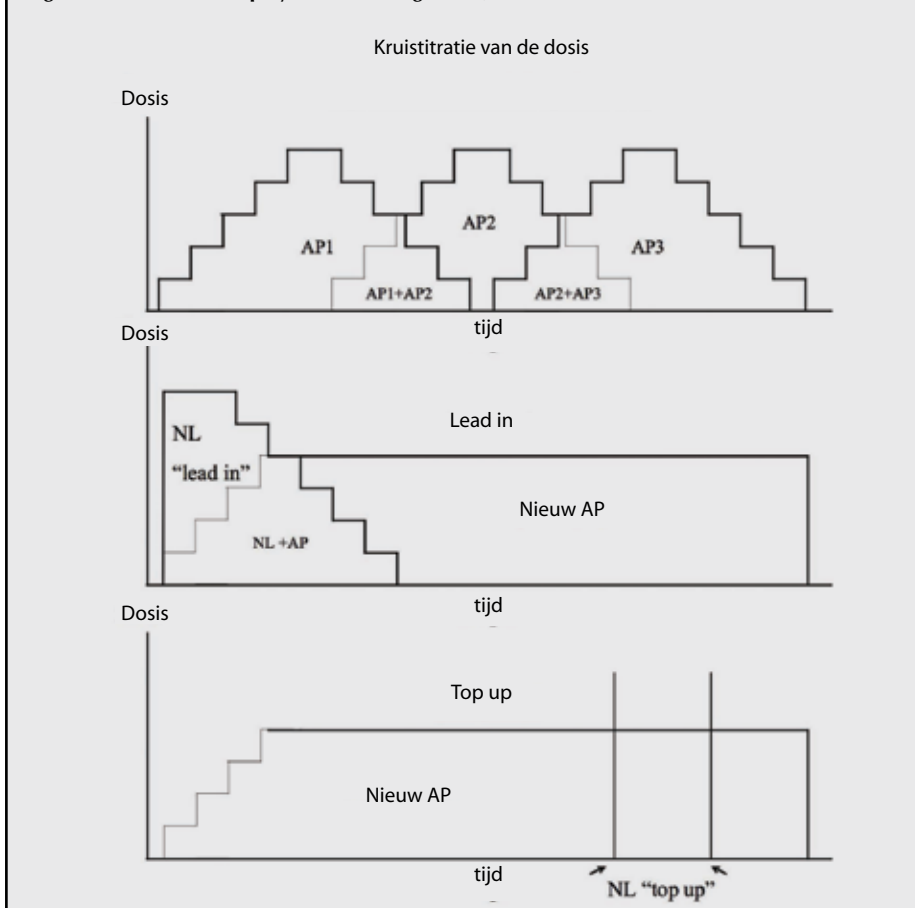
dosis van het eerste geneesmiddel geleidelijk wordt vermindert terwijl de dosis van het nieuwe geneesmiddel progressief wordt verhoogd. In dit geval kijkt men dus te maken met een tijdelijke overlapping van twee producten. De twee geneesmiddelen worden dus tijdelijk gecombineerd. Dit soort van tijdelijke polyfarmacie is evenwel gerechtvaardigd om bijwerkingen en het risico op reboundsymptomen te verminderen als de eerste behandeling wordt stopgezet (6,10,52). Kane et al. (117) hebben een consensus opgemerkt: in dit geval, als wordt overgeschakeld op orale antipsychotica, meenden de experts dat

een gekruiste dosisaanpassing de beste strategie was. Als op een injecteerbaar antipsychoticum met een verlengde werking werd overgeschakeld, benadrukten de experts dat het belangrijk was om het gebruik van het orale antipsychoticum voort te zetten totdat therapeutische doses van het injecteerbare product zijn bereikt. Deze gelijktijdige toediening kan echter een echte valstrik zijn. Het is heel belangrijk om niet "vast" te blijven zitten in de fase van kruistitratie (*getting trapped in cross-titration*) (18,52). Tijdens de switch kan immers midden in de kruistitratie een tijdelijke verbetering optreden, waardoor

de arts kan beslissen om de twee geneesmiddelen samen te blijven toedienen in plaats van de switch af te maken. Wetende dat de verbetering maar tijdelijk is, is dat soort polyfarmacie niet gerechtvaardigd (52).

Volgens de huidige aanbevelingen van de APA (2004) is polyfarmacie op lange termijn met twee atypische antipsychotica pas gerechtvaardigd als verschillende monotherapieën hebben gefaald, inclusief clozapine en de klassieke neuroleptica. De aanbevelingen van de experts in de studie

Figuur 2: Aanvaardbare polyfarmacie (volgens 10,52).



van Kane et al. (117) over het aantal middelen dat moet worden geprobeerd vooraleer op CLZ mag worden overgeschakeld, bevatten enkele discrepanties. Toch wijzen de antwoorden van de experts erop dat de overschakeling op CLZ pas mag worden overwogen na gebrek aan respons op twee atypische antipsychotica. Het moment waarop het best wordt overgeschakeld op CLZ, blijft echter omstreken, omdat er weinig informatie bestaat voor de klinische praktijk. De combinatie van klassieke neuroleptica en atypische antipsychotica blijft een courante praktijk, ook al wordt ze niet aanbevolen (vb. de richtlijnen van de American Psychiatric Association 1997 en 2004).

8.2. Gebruik van een klassiek neurolepticum in het begin of in de loop van een behandeling

Een andere frequente praktijk is het gebruik van klassieke neuroleptica in het begin (*to lead in*) of tijdens (*top up*) een behandeling met een atypisch antipsychoticum (Figuur 2). Het gebruik van een klassiek neurolepticum tijdens de eerste dagen van een behandeling van een acute, niet-behandelde, agressieve patiënt of het tijdelijke gebruik van een klassiek neurolepticum bij een patiënt die een onderhoudsbehandeling krijgt met een atypisch antipsychoticum (*top up*) om agressieve uitbarstingen te behandelen, zijn ook tijdelijk aanvaardbare polyfarmaciestrategieën.

8.3. Tijds criterium

De aanbevelingen van de *Journal of Clinical Psychiatry* verduidelijken welke tijdspanne aanvaardbaar is bij combinatie van antipsychotica: polyfarmacie die langer duurt dan 8 weken is niet gerechtvaardigd (138).

Klassieke neuroleptica of atypische antipsychotica mogen niet samen worden voorgeschreven (tenzij voor noodzakelijke korte periodes om van het ene op het andere geneesmiddel te kunnen overschakelen), of moeten worden voorbehouden (18,21) voor patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op monotherapieën met verschillende atypische antipsychotica, waaronder clozapine, en klassieke neuroleptica (8,21,52,139). Complexe geneesmiddelen schema's hebben een negatieve invloed op de therapietrouw. Daarom moet polyfarmacie, wat nog vaak voorkomt, worden beperkt.

9. Aanbevelingen

9.1. Polyfarmacie: op dit moment geen overtuigende bewijzen

We hebben geen betrouwbare gegevens om richtlijnen te formuleren over antipsychotische polyfarmacie. Gecontroleerde studies zijn nodig om de doeltreffendheid en tolerantie te bepalen van verschillende strategieën die antipsychotica combineren vooraleer ze in de klinische praktijk kunnen worden aanbevolen.

9.2. Polyfarmacie: mogelijke indicaties

- Doorgaans, en volgens de huidige aanbevelingen van de APA, moeten combinaties van antipsychotica worden voorbehouden (18,21) voor patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op monotherapieën met diverse atypische antipsychotica, waaronder clozapine, en klassieke neuroleptica (8,21,52,139). Sommige patiënten willen echter niet het mogelijke risico op agranulocytose lopen of willen geen frequente bloedafnames ondergaan die nodig zijn bij een behandeling met clozapine. Na monotherapieproefbehandelingen met drie atypische antipsychotica gedurende een voldoende lange periode in een aangepaste dosis en met voldoende therapietrouw kunnen deze patiënten in aanmerking komen voor een antipsychotische combinatiebehandeling (volgens 2).
- Een tweede mogelijke indicatie voor een tijdelijke antipsychotische combinatiebehandeling is die van psychotische patiënten in een acute fase, die duidelijk geagiteerd of agressief zijn.
- In de loop van de overgangsfase tussen twee atypische antipsychotica verbeteren de symptomen bij sommige patiënten gedurende de periode waarin de twee geneesmiddelen elkaar overlappen, maar gaat hun toestand opnieuw achteruit na de verlaging van de dosis en de stopzetting van het eerste geneesmiddel. Deze situatie illustreert de derde mogelijke indicatie van polyfarmacie: als deze situatie zich voordoet, kan het onderbroken antipsychoticum opnieuw worden gestart en kan de patiënt opnieuw worden geëvalueerd met deze combinatie.

9.3. Polyfarmacie: richtlijnen

- Indien mogelijk moeten de doses van de gecombineerde geneesmiddelen zo laag mogelijk worden gehouden om bijwerkingen te vermijden. Als de doses moeten worden verhoogd, moet dat voorzichtig gebeuren om eventuele bijwerkingen tijdens de vermindering van de symptomen onder controle te houden.
- De overschakeling op een therapie die verschillende antipsychotica combineert, verhoogt het risico op bijwerkingen. Dat risico moet worden afgewogen tegenover mogelijke klinische voordelen.
- Als een combinatiebehandeling wordt overwogen, moeten antipsychotica worden gekozen met verschillende farmacodynamische profielen om de kans te verhogen, althans theoretisch, dat de patiënt zijn symptomen ziet afnemen met een minimum aan bijwerkingen (5).
- Er bestaat geen nauwkeurige definitie die bepaalt hoelang een antipsychotische combinatiebehandeling moet worden toegediend vooraleer klinische verbetering optreedt,

maar gewoonlijk wordt aanbevolen om de patiënten minstens 4 tot 6 weken te behandelen alvorens hun respons te evalueren. Het is echter belangrijk om een combinatiebehandeling niet voort te zetten bij patiënten die niet beter reageren. Daarom wordt aanbevolen om verkorte symptomatische schalen te gebruiken om hun respons te evalueren. Als de symptomen zelfs niet gedeeltelijk verbeteren **na 8 tot 12 weken** combinatiebehandeling, moet het gebruik van een van de geneesmiddelen worden gestopt.

- e. Als een patiënt onvolledig heeft gereageerd op een reeks verschillende behandelingen, inclusief polyfarmacie met antipsychotica, moet de mogelijkheid worden overwogen om hem opnieuw de beste eerdere monotherapie te geven.
- f. Om een te snelle confrontatie met het probleem van polyfarmacie te vermijden, kunnen we overwegen om de therapietrouw te verbeteren met behulp van een atypisch antipsychoticum met een lange werkingsduur.

De huidige richtlijnen stellen voor om een combinatie van verschillende antipsychotica slechts heel voorzichtig te gebruiken, zelfs in geval van mislukking van eerdere therapieën.

10. Conclusie

Hoewel polyfarmacie met antipsychotica na 40 jaar nog steeds wordt gebruikt, ontbreken overtuigende gegevens om deze omstreden behandelingsstrategie te ondersteunen. Bijgevolg vertrouwen artsen op hun ervaring, en misschien op hun intuïtie, om individuele therapeutische protocollen te ontwikkelen voor antipsychotische polyfarmacie. Het zou in ieder geval passend zijn om ook rekening te houden met de farmacodynamische en farmacokinetische kennis over geneesmiddelen, zowel wat de stof als wat de toedieningsvorm betreft.

Opmerkingen

* <http://www.fedstats.gov/qf/states/00000.htm>: in de Verenigde Staten 73.469.984 miljoen < 18 jaar in 2005.

** De PECC (Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers) is een instrument dat onlangs werd ontwikkeld voor de evaluatie en follow-up van zowel ambulante als opgenomen psychotische patiënten. Met dat instrument kunnen verschillende relevante domeinen voor de patiënt en voor de planning en de evaluatie van interventies nauwkeurig en longitudinaal worden geëvalueerd.

*** De farmacodynamica is de studie van de effecten van een geneesmiddel op het organisme (Lin, *Revue Canadienne de la maladie d'Alzheimer*, september 2003).

Referenties

- Canales PL, Olsen J, Miller AL, Crismon ML. Role of antipsychotic polypharmacotherapy in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1999;12(3):179-88.
- Khan AN (2005). *Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques*. Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en médecine.
- Masand PS. An evidence-based approach to rational polypharmacy in schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting 2003.
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004;10(18):2231-8.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354(5):472-82.
- National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) (2001). *NASMHPD Medical Directors' Technical report on psychiatric polypharmacy*.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(4 Suppl):1-63.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- 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.
- Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 10):31-41.
- Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000;26(2):451-7.
- Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001;46(4):334-9.
- Taylor D, Mir S, Mace S, Whiskey E. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotic - prescribing sequence and documented outcome. *Psychiatric Bull* 2002;26:170-2.
- Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher JP, Goren J, Salvatore P, Egli S, Baldessarini RJ. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1932-5.
- Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(5):323-30.
- Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):700-6.
- Patrick V, Levin E, Schleifer S. Antipsychotic polypharmacy: is there evidence for its use? *J Psychiatric Practice* 2005;11(4):248-57.
- Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(12):873-9.
- Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 10:20-30.
- De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2006;10(4):285-90.
- Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11(3):313-27.
- Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65(10):1377-88.
- Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Dona S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(6):305-9.
- Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:11.
- Huguelet P, Khan AN, Morand-Collomb S, Mohr S, Etter M. Prevalence and characteristics of neuroleptic association in a patient cohort with psychotic disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51(12):774-82.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007;89(1-3):91-100.
- Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003;37(7-8):951-5.
- Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(1):41-8.
- Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatr Bull* 2002;26:411-414.
- Procyshyn RM, Thompson B. Patterns of antipsychotic utilization in a tertiary care psychiatric institution. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(1):12-7.
- McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):984-9.
- Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
- Rupnow M, Markowitz J, Grogg A. Psychotropic polypharmacy among Medicaid subjects with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. Poster presented at the ECNP, 16th Congress, Prague, 20-24 Sept, 2003.
- Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regi-

- mens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000;26(2):451-7.
35. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84(1):90-9.
 36. Humberstone V, Wheeler A, Lambert T. An audit of outpatient antipsychotic usage in the three health sectors of Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38(4):240-5.
 37. Del Paggio D. Relationship between atypical antipsychotic, polypharmacy, and concomitant medication. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting 2003.
 38. Tempier RP, Pawliuk NH. Conventional, atypical, and combination antipsychotic prescriptions: a 2-year comparison. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):673-9.
 39. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003;54(1):55-59.
 40. Correll CU, Kane JM, O'Shea D, Razi K, Malhotra AK. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the International Congress on Schizophrenia Research 2003.
 41. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28(1):75-84.
 42. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull* 2002;28(1):17-29.
 43. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration--New York metropolitan region. *Schizophr Bull* 2002;28(1):31-42.
 44. Leslie DL, Rosenheck RA. Use of pharmacy data to assess quality of pharmacotherapy for schizophrenia in a national health care system: individual and facility predictors. *Med Care* 2001;39(9):923-33.
 45. 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.
 46. Wilson WH, Ban TA, Guy W. Pharmacotherapy of chronic hospitalized schizophrenics: prescription practices. *Neuropsychobiology* 1985;14(2):75-82.
 47. Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bull* 2002;26:418-420.
 48. Sim K, Su A, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Tsang HY, Chan YH, Heckers S, Shinfuku N, Tan CH. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):178-83.
 49. De Hert M, Wampers M, van Winkel R, Peuskens J. Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Psychiatry Res* 2007;152(2-3):165-72.
 50. Centorrino F, Fogarty KV, Sani G, Salvatore P, Cincotta SL, Hennen J, Guzzetta F, Talamo A, Saadeh MG, Baldessarini RJ. Use of combinations of antipsychotics: McLean Hospital inpatients, 2002. *Hum Psychopharmacol* 2005;20(7):485-92.
 51. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53 Suppl:S35-40.
 52. Stahl SM (2002). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications* (2nd Ed). Cambridge University Press.
 53. Patrick V, Schleifer SJ, Nurenberg JR, Gill KJ. Best practices: An initiative to curtail the use of antipsychotic polypharmacy in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2006;57(1):21-3.
 54. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone* 2003;8(3) Suppl.
 55. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2):142-7.
 56. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques: consensus belge sur la conduite à tenir. *L'encéphale* 2007;33:197-202.
 57. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):130-6.
 58. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):63-72.
 59. 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.
 60. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):311-4.
 61. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, Josiassen RC. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1491-8.
 62. Floris M, Lecompte D, Mertens C, Mallet L, De Nayer A, Vandendriessche F, Liessens D, Detraux J, Hamoir V. Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques. *Neurone* 2003;Suppl. 8(5).
 63. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl. 16):10-3.
 64. Littrell RA, Mainous AG 3rd, Karem F Jr, Coyle WR, Reynolds CM. Clinical sequelae of overt non-compliance with psychotropic agents. *Psychopharmacol Bull* 1994;30(2):239-44.
 65. Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1983;44(6 Pt 2):3-6.
 66. Misdrahi D, Llorca P-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *L'Encéphale* 2002;XXVIII:266-272, cahier 1.
 67. Palazzolo J (2004). *Adhésion médicamenteuse et psychiatrie*. Elsevier.
 68. Stone J, Ohlsen R, Taylor D, Pilowsky L. Naturalistic study of the antipsychotic medication review service at the Maudsley Hospital. *Psychiatric Bull* 2002;26:291-4.
 69. World Health Organization (2003). *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
 70. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:75-89.
 71. Al-Zakwani IS, Barron JJ, Bullano MF, Arcona S, Drury CJ, Cockerham TR. Analysis of healthcare utilization patterns and adherence in patients receiving typical and atypical antipsychotic medications. *Curr Med Res Opin* 2003;19(7):619-26.
 72. Joyce AT, Harrison DJ, Loebel AD, Ollendorf DA. Impact of atypical antipsychotics on outcomes of care in schizophrenia. *Am J Manag Care* 2005;11(8 Suppl):S254-61.
 73. Gianfrancesco F, Rajagopalan K, Wang RH. Hospitalization risks in the treatment of schizophrenia: comparison of antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):401-4.
 74. Delatte B, Masson A, Floris M, De Nayer A, Pirson O, Domken M-A, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Detraux J. Farmaco-economie en antipsychotica. *Neuron* 2007;12(2) Suppl.
 75. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.
 76. Brown WA. The placebo effect in the assessment of polypharmacy. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting 2003.
 77. Petrovic M, Popovic I, Stevanovic Z, Popovic V. Combination of typical and atypical neuroleptics compared to monotherapy with atypical neuroleptics in schizophrenia treatment. Poster presented at the European Psychiatry Congress 2006, S230.
 78. Zink M, Mase E, Dressing H. Combination of ziprasidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(4):271-3.
 79. Duggal HS. Aripiprazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004;49(2):151.
 80. Raju, Kumar R, Khanna S. Clozapine-risperidone combination in treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35(4):543.
 81. Witz S, Kosov I, Assael-Amini M, Abramovich Y. A more favorable clinical outcome with sulpiride augmentation in a patient with chronic schizophrenia partially responsive to Olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):284.
 82. Adesanya A, Pantelis C. Adjunctive risperidone treatment in patients with 'clozapine-resistant schizophrenia'. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(3):533-4.
 83. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(4):334-6.
 84. Rhoads E. Polypharmacy of 2 atypical antipsychotics. *J*

- Clin Psychiatry 2000;61(9):678-80.
85. Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ, Mountjoy CQ. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(5):390-3;discussion 393-4.
 86. Takhar J. Pimozide augmentation in a patient with drug-resistant psychosis previously treated with olanzapine. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(3):248-9.
 87. Waring EW, Devin PG, Dewan V. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination. *Can J Psychiatry* 1999;44(2):189-90.
 88. 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.
 89. Cooke C, de Leon J. Adding other antipsychotics to clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):710.
 90. Mantonakis I, Kattan K, and Zervas IM. Risperidone augmentation of clozapin and olanzapine for refractory schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(Suppl 2):233.
 91. Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8(4):193-7.
 92. Bacher NM, Kaup BA. Combining risperidone with standard neuroleptics for refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996;153(1):137.
 93. Goss JB. Concomitant use of thioridazine with risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(9):1012.
 94. Tyson SC, Devane CL, Risch SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1401-2.
 95. Seger A, Lamberti JS. Priapism associated with polypharmacy. *J Clin Psychiatry* 2001;62(2):128.
 96. Chue P, Welch R, Snaterse M. Combination risperidone and quetiapine therapy in refractory schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46(1):86-7.
 97. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10(3):113-5.
 98. Patel JK, Salzman C, Green AI, Tsuang MT. Chronic schizophrenia: response to clozapine, risperidone, and paroxetine. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):543-6.
 99. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(2):61-3.
 100. Abdullah N, Voronovitch L, Taylor S, Lippmann S. Olanzapine and haloperidol: potential for neutropenia? *Psychosomatics* 2003;44(1):83-4.
 101. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(2):407-9.
 102. Senechal A, Landry P, Deschamps R, Lessard M. Neutropenia in a patient treated with clozapine in combination with other psychotropic drugs. *Encephale* 2002;28(6 Pt 1):567-9.
 103. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 2002;36(3):437-9.
 104. Beauchemin MA, Millaud F, Nguyen KA. A case of neuroleptic malignant syndrome with clozapine and risperidone. *Can J Psychiatry* 2002;47(9):886.
 105. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001;20(4):215-9.
 106. Mujica R, Weiden P. Neuroleptic malignant syndrome after addition of haloperidol to atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):650-1.
 107. Diaz P, Hogan TP. Granulocytopenia with clozapine and quetiapine. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):651.
 108. Terao T, Kojima H. Risperidone addition and psychotic exacerbation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13(1):114-5.
 109. Jarventausta K, Leinonen E. Neuroleptic malignant syndrome during olanzapine and levomepromazine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(3):231-3.
 110. Gomberg RF. Interaction between olanzapine and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(3):272-3.
 111. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(2):130-1.
 112. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Hoarding and clozapine-risperidone combination. *Can J Psychiatry* 1996;41(5):315-6.
 113. Godleski LS, Sernyak MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):735-6.
 114. Koren AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TB. Crossover tapering clozapine and risperidone. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1690.
 115. Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994;55(2):44-9.
 116. Grohmann R, R  ther E, Sassim N, Schmidt LG. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S101-4.
 117. 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.
 118. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry Suppl.* 1992;(17):54-9.
 119. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, Honer WG. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001;48(1):155-8.
 120. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, Loo H, Gourion D. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(1):28-33.
 121. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007 Feb 22; [Epub ahead of print]
 122. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(6):350-5.
 123. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Shwartz S, Weizman A, Spivak B. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(1):23-6.
 124. Mitsionis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, Tsakiris FE, Katsanou MN. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(2):373-7.
 125. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007;21(4):453-6.
 126. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* 2006;26(3):117-24.
 127. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):924-5.
 128. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):215-6.
 129. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(2):129-30.
 130. Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry* 2001;62(8):605-8.
 131. Reinstein MF, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest* 1999;18:99-104.
 132. 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.
 133. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):395-7.
 134. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):56-8.
 135. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(5):284-6.
 136. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(5):500-3.
 137. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):121-30.
 138. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 11:3-80.
 139. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):649-57.

