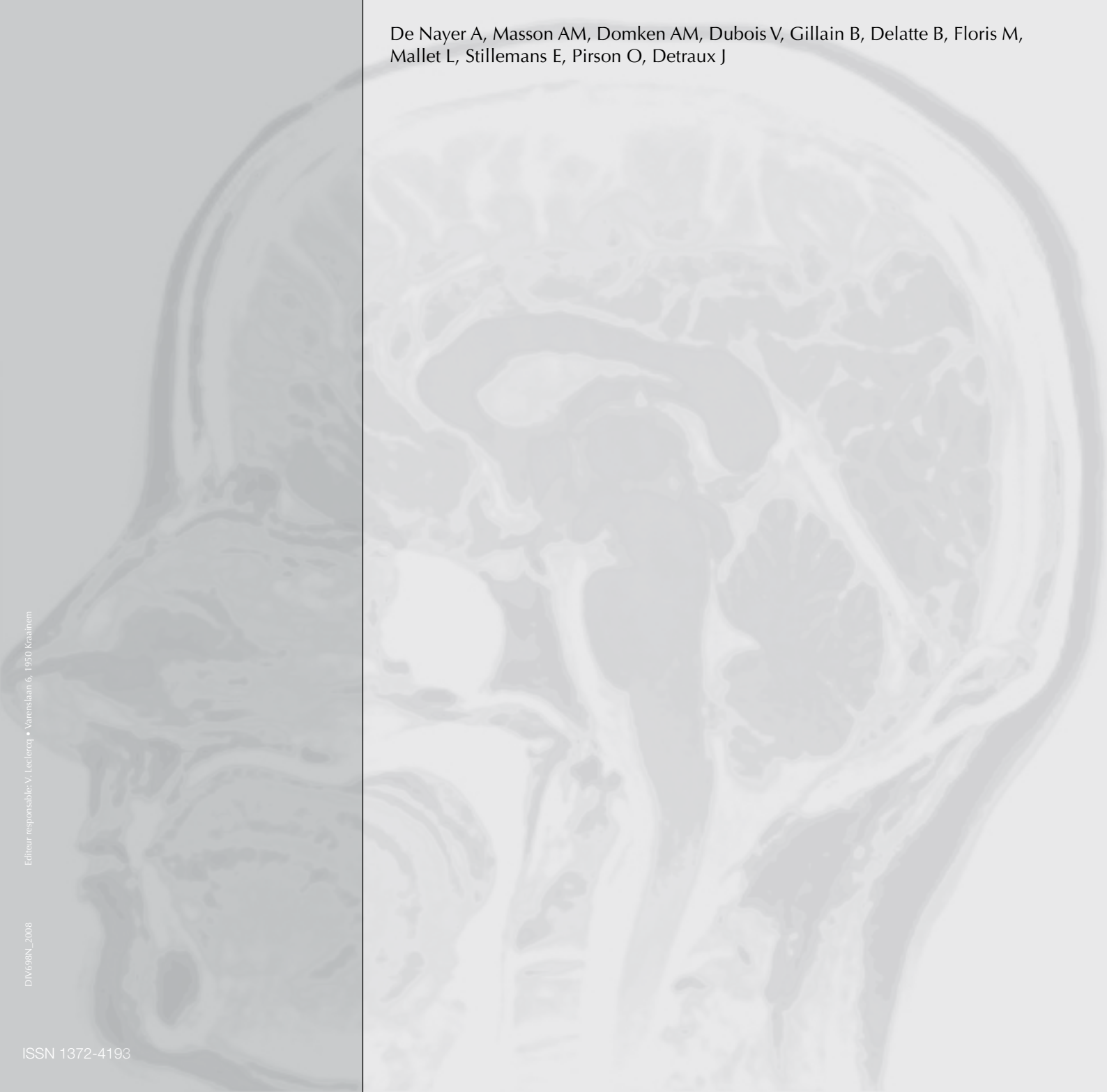
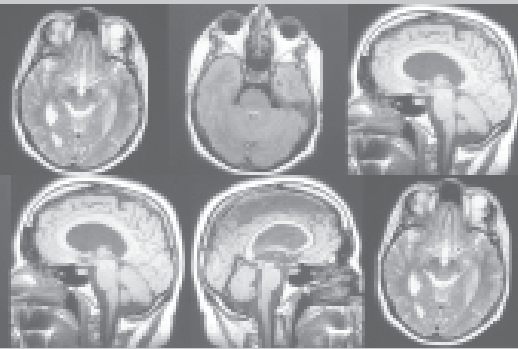


Supplement bij Neuron 2008; Vol 13 (Nr 7)

Comedicatie bij schizofrenie

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



Inhoudstafel

1. Inleiding	5
2. Prevalentie	5
2.1. Algemeenheden	5
2.2. België	5
2.3. Opmerkingen	7
3. Antidepressiva	9
3.1. Farmacokinetische elementen	9
3.1.1. Cytochroom P450 1A2	9
3.1.2. Cytochroom P450 2D6	12
3.1.3. Cytochroom P450 3A4	13
3.2. Farmacodynamische elementen	13
3.2.1. Behandeling van negatieve symptomen met antidepressiva: is een comedicaatie vereist?	13
3.2.2. Toevoeging van antidepressiva om de depressieve symptomen bij schizofrenie te behandelen	13
4. Stemningsregelaars	14
4.1. Lithium	15
4.1.1. Lithium in monotherapie	15
4.1.2. Lithium in aanvulling op antipsychotica	15
4.2. Carbamazepine	15
4.3. Valproaat	15
4.4. Lamotrigine	16
5. Anxiolytica	16
5.1. Benzodiazepines (BZD)	16
5.1.1. Benzodiazepines en GABA-erge systemen	16
5.1.2. Benzodiazepines in monotherapie	16
5.1.3. Benzodiazepines in combinatie met antipsychotica	17
5.1.4. Benzodiazepines en angst	17
5.1.5. Benzodiazepines en psychotische agitatie	17
5.1.6. Benzodiazepines en bijwerkingen van neuroleptica	17
6. Anticholinergica	17
7. Conclusie	18

1. Inleiding

Op dit ogenblik maken antipsychotica, hoewel deze niet altijd een genezing bewerkstelligen, de meest doeltreffende behandeling uit voor schizofrene psychosen. Volgens Robinson et al. (1) bereikt 47,2% van de patiënten een symptomatische remissie na 5 jaar, en vertoont 25,5% een functionele en sociale verbetering. Slechts 13,7% bereikt een volledige remissie of herstel (*full recovery*), door de auteur gedefinieerd als een symptomatische remissie en functionele en sociale verbetering.

Gezien het complexe verloop van de aandoening gaat de psychiater zeer vaak over tot klinische alternatieven zoals polymedicatie, zijnde een concomitante toediening van meerdere antipsychotica, of comediatie (2-4).

Het gebruik van comediatie bij patiënten met psychotische stoornissen is een wijdverbreide praktijk, hoewel de doeltreffendheid ervan onvoldoende op wetenschappelijke wijze werd aangetoond (5). Patiënten die niet reageren op of gedeeltelijk resistent zijn tegen antipsychotica, krijgen naast het antipsychoticum vaak ook nog andere geneesmiddelen toegediend om de therapeutische respons te potentiëren. Nog al te vaak worden geneesmiddelen met antipsychotica gecombineerd vanuit een optiek de doeltreffendheid van deze laatste te verhogen (3, 6). Bij patiënten met een chronische resistente schizofrenie worden diverse geneesmiddelen (bv. carbamazepine) voorgeschreven om de doeltreffendheid van antipsychotica te potentiëren. Er is echter maar weinig onderzoek verricht met dergelijke combinaties.

Bij schizofrenie worden vaak ook antidepressiva, anxiolytica, anticholinergica en stemmingsregelaars voorgeschreven, wat de complexiteit van de farmacologische behandeling illustreert (Tabel 1). Psychotische patiënten zijn zeer vaak depressief. Deze comorbiditeit verklaart de gestage toename van het gebruik van antidepressiva in combinatie met antipsychotica. Het is hierbij evenwel belangrijk de negatieve symptomen van schizofrenie te onderscheiden van de symptomen van een depressie (7-11) (zie punt 3.2.1. en 3.2.2.). Lam et al. (12) schrijven die combinatie voor, zelfs als er geen diagnostische elementen zijn die wijzen op een stemmingsstoornis. De hoge frequentie van stemmingsstoornissen bij psychotische patiënten verklaart waarom bijna een kwart van de patiënten tevens stemmingsregelaars krijgt (13). Diverse studies toonden aan dat antipsychotica ook vaak worden gecombineerd met anxiolytica. Schizofrenie veroorzaakt angsttoestanden en soms, vooral in het begin van een psychotische episode, wordt een sedativum zoals een benzodiazepine voorgeschreven wegens angst en/of agitatie bij patiënten met waanideeën. Anticholinergica worden helaas niet alleen vaak gebruikt om de vroege acute extrapiramidale bijwerkingen van de klassieke

neuroleptica te behandelen, maar worden, tegen de huidige richtlijnen in, ook voorgeschreven bij de start van een behandeling met antipsychotica om het eventuele optreden van extrapiramidale bijwerkingen te voorkomen.

De auteurs stellen voor de term polymedicatie te gebruiken als meerdere antipsychotica worden voorgeschreven, en de term comediatie te reserveren voor situaties waarin een antipsychoticum wordt voorgeschreven in combinatie met een geneesmiddel van een andere klasse. De term cobehandeling wordt gebruikt als medicatie wordt gecombineerd met een niet-farmacologische behandeling, zoals elektroshocks. Met een polymedicatie wordt betrachter sterker in te werken op de kernsymptomen van schizofrene patiënten om *in fine* een remissie te bewerkstelligen. Comediatie heeft daartegenover tot doel de begeleidende niet-psychotische symptomen, de comorbiditeit, te behandelen.

2. Prevalentie

2.1. Algemeenheden

Het voorschrijven van comediatie is frequent (Figuur 1). Tabel 2 toont de prevalentie van comediatie in studies die tussen 2000 en 2007 werden uitgevoerd bij patiënten met schizofrenie.

2.2. België

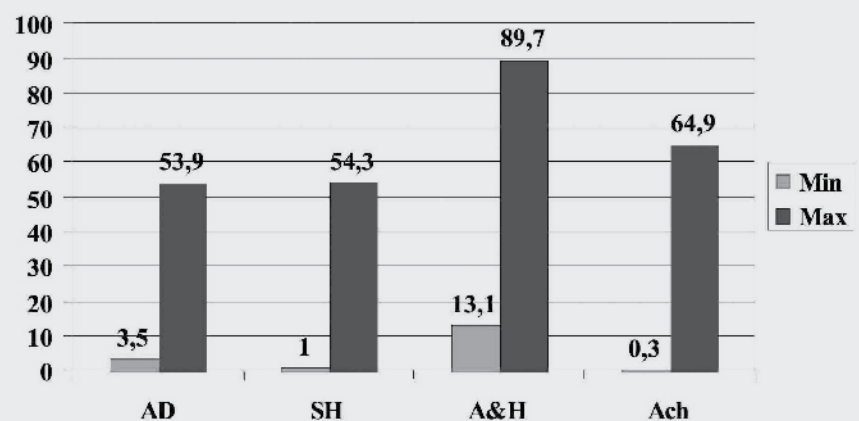
Volgens de gegevensbank van het PECC-project* (30), de enige gegevens die ons toelieten te bepalen of benzodiazepines werden gebruikt als slaapmiddel dan wel als anxiolyticum, kreeg 57% van de schizofrene patiënten die in Belgische ziekenhuizen werden opgenomen, BZD (22,8% als slaapmiddel en 77,2% als anxiolyticum); 44,8% van de patiënten kreeg andere psychotrope farmaca (vooral antidepressiva), en 37% anticholinergica. In de studie van Hanssens et al. (21) gebruikte 15,2% van de ambulante patiënten stemmingsregelaars, 36,2% benzodiazepines, 39,1% antidepressiva en 21,6% anticholinergica.

Volgens een studie uitgevoerd door *International Market Statistics (IMS)* in België, krijgt in totaal 59% van de ambulante patiënten die antipsychotica innemen, ongeacht de diagnose, nog andere

Tabel 1: Richtlijnen voor het gebruik van comediatie bij schizofrenie (volgens 14).

	Acute fase	Stabiele fase
Benzodiazepines	Behandeling van catatone schizofrenie Behandeling van agitatie en angst	Behandeling van agitatie en slapeloosheid
Antidepressiva	Ernstige depressie en obsessieve-compulsieve stoornis	Ernstige depressie en obsessieve-compulsieve stoornis
Stemmingsstabilisatoren	Vermindering van recidiverende agressiviteit en vijandigheid	Vermindering van recidiverende agressiviteit en vijandigheid Behandeling van de stemmingsstoornissen

Figuur 1: Laagste en hoogste prevalentie van het gebruik van psychotropica in combinatie met antipsychotica bij schizofrene patiënten in de vermelde prevalentiestudies.



AD = antidepressiva; SH = stemmingsstabilisatoren; A&H = anxiolytica en tranquillizers; Ach = anticholinergica.

Tabel 2: Prevalentiestudies van comedatie bij schizofrene patiënten sinds 2000 (5,13,15-29).

Studie	Land	Populatie	Antidepressiva	Stemmingsstabilisatoren	Anxiolytica en slaapmiddelen	Anticholinergica
Citrome et al. (2000)	Verenigde Staten	Schizofrenie N = 8.405 (1994) N = 7.047 (1995) N = 6.054 (1996) N = 5.599 (1997) N = 4.992 (1998) Schizoaffectief syndroom N = 2.593	NR	Li schizofrenie: 13,2% (1994), 13,3% (1995), 11,8% (1996), 11,7% (1997), 11,3% (1998) Li schizoaffectief: 24,9% C schizofrenie: 7,4% (1994), 6,5% (1995), 5,5% (1996), 4,5% (1997), 3,5% (1998) C schizoaffectief: 7,2% (1998) V schizofrenie: 12,3% (1994), 19,8% (1995), 27,2% (1996), 32,4% (1997), 35% (1998) V schizoaffectief: 54,3% (1998)	NR	NR
Clark et al. (2002)	Verenigde Staten	N = 836	18,5% (1995), 35,6% (1999) (SSRI 1995, 13,5%; SSRI 1999, 25,2%)	17,7% (1995), 30% (1999)	19,9% (1995), 33,5% (1999)	28,8% (1995), 20,7% (1999)
McCue et al. (2003)	Verenigde Staten	N = 459 (1995) N = 584 (2000)	3,5% (1995), 14,2% (2000)	6,5% (1995), 19,2% (2000)	Anxiolytica: 13,1% (1995), 24,8% (2000)	64,9% (1995), 48,6% (2000)
Welch & Snaterse (2005)	Canada	N = 94	NR	NR	NR	12% (RISAP) 73% (NLd)
Chakos et al. (2006)	Verenigde Staten	N = 1.380	38%	4% (Li), 15% (andere)	Anxiolytica: 22%	NR
Correll et al. (2007)	Verenigde Staten	N = 364	48,3% (mono AP), 37,1% (poly AP)	34,7% (mono AP), 42,9% (poly AP)	Anxiolytica/ slaapmiddelen: 51% (mono AP), 54,3% (poly AP)	6,8% (mono AP), 14,3% (poly AP)
Beauclair et al. (2007)	Canada	N = 69	NR	NR	Anxiolytica: 33,3% Slaapmiddelen: 18,8%	58%
Hanssens et al. (2006)	België	N = 1.000	39,1%	15,2%	36,2% (BZD)	21,6%
De Hert et al. (2003)	België	N = 1.463	36,4%	14,5%	55,4% (BZD)	35,2%
Acquaviva et al. (2005)	Frankrijk	N = 922	51,2%	19,4%	47% (BZD), 52,3% (anxiolytica), 26,1% (slaapmiddelen)	32,9%

Magliano et al. (2004)	Italië	N = 682	10% (57% SSRI)	8%	47% (BZD)	25%
Simon et al. (2005)	Zwitserland	N = 733	22,2%	10,9%	19,6% (slaapmiddelen)	NR
Huguelet et al. (2006)	Zwitserland	N = 253	11%	17%	58% (BZD)	NR
Edlinger et al. (2005)	Oostenrijk	N = 333 (1989:58;1995: 80; 1998:98; 2001:97)	12,1% (1989), 7,5% (1995), 18,4% (1998), 16,5% (2001)	NR	BZD: 75,9% (1989), 78,8% (1995), 80,6% (1998), 89,7% (2001); patiënten bij ontslag uit het ziekenhuis: 44,3%	48,3% (1989), 41,3% (1995), 21,4% (1998), 14,4% (2001)
Chong et al. (2006)	Singapore	N = 145	11,3%	1%	57,3% (BZD)	24,6%
De las Cuevas & Sanz (2004)	Canarische eilanden	N = 659	53,9% (SSRI), 8,6% (TCA), 9,4% (AA)	1,4% (Li)	74,6% (BZD)	0,3%
Haro & Salvador-Carulla (2006)	Europa	N = 10.972	8-23%	7-19%	22-37%	5-29%

Li = lithium; C = carbamazepine; V = valproaat; SSRI = selectieve serotonineheropnameremmer; TCA = tricyclische antidepressiva; AA = andere antidepressiva; BZD = benzodiazepines; RIS VW = risperidone met verlengde werking; NLd = klassieke neuroleptica in depotvorm; NR = niet-gerapporteerd.

Tabel 3a: Percentage comedatie bij schizofrene patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen (gegevens van het PECC-project) (De Hert et al., persoonlijke mededeling).

Comedatie per klasse	N geneesmiddelen toegevoegd aan AP		
	0	1	< 2
Antidepressiva	58,65%	34,90%	6,45%
Stemmingsstabilisatoren	80,65%	17,01%	2,35%
Hypnotica	80,06%	19,94%	
Anticholinergica	62,17%	37,24%	0,59%
Anxiolytica	61%	34,31%	4,69%

Tabel 3b: Percentage comedatie bij schizofrene patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen (gegevens van het PECC-project) (De Hert et al., persoonlijke mededeling).

N geneesmid- delen bovenop AP	Comedatie per klasse				
	Antidepressiva	Stemmings- stabilisatoren	Hypnotica	Anticholi- nergica	Anxiolytica
1	24,34%	11,86%	13,91%	25,97%	23,93%
2	45,65%	17,39%	0%	4,35%	32,61%
3	0%	0%	0%	0%	100%
4	100%	0%	0%	0%	0%

psychotrope farmaca (**Figuur 2a**). Uit een andere analyse van dezelfde gegevensbank blijkt duidelijk dat ook ambulante schizofrene patiënten zeer vaak comedatie krijgen (**Figuur 2b**).

Gehospitaliseerde patiënten krijgen nog vaker comedatie. De Hert et al. (32) hebben in een studie aangetoond dat ziekenhuispatiënten (n = 341) gemiddeld 4 geneesmiddelen krijgen. **Tabel 3** vat de resultaten van de PECC over comedatie bij ziekenhuispatiënten samen.

2.3. Opmerkingen

Comedatie doorheen de tijd

Uit **tabel 2** blijkt dat de comedatie doorheen de tijd toeneemt. Volgens de studie van McCue et al. (16) kreeg 38% van de patiënten met schizofrenie in de VS comedatie: in 1995 kreeg 3,5% antidepressiva, 6,5% stemmingsregelaars en 13,1% anxiolytica. Na 5 jaar werd een significante toename waargenomen van de comedatie (**Tabel 2**). Edlinger et al. (27) hebben aangetoond dat de frequentie van comedatie bij de behandeling van schizofrenie gestegen is tussen 1989 en 2001 (**Tabel 2**). Clark et al. (5) komen tot dezelfde conclusie (**Tabel 2**). Anticholinergica worden beïnvloed minder voorgeschreven bij patiënten die behandeld worden met antipsychotica van de tweede generatie. Uit studies blijkt duidelijk dat het gebruik van anticholinergica significant gedaald is sinds antipsychotica van de tweede

generatie op de markt werden gebracht hetgeen ook logisch is. Toch blijft dat percentage, ondanks de komst van de antipsychotica van de tweede generatie, die nochtans werden ontwikkeld om dat probleem te voorkomen, verrassend hoog.

Comedicatie en de klassen van antipsychotica

- Volgens Acquaviva et al. (23) worden antipsychotica van de tweede generatie (met uitzondering van clozapine) vaak samen met antidepressiva voorgeschreven. Dat is toch een verrassende vaststelling, wetende dat sommige antipsychotica van de tweede generatie een antidepressieve werking zouden hebben bij bipolaire stoornissen. Is dat het gevolg van de dopaminerge blokkade, die anhedonie veroorzaakt? Lam et al. (12) schrijven die combinatie voor, ook als er weinig diagnostische elementen voor stemmingsstoornissen zijn.
- Amisulpiride, haloperidol, sedatieve fenothiazines en de klassieke neuroleptica in depotvorm worden vaak gecombineerd met anticholinergica (23). Het gebruik van anticholinergica bij patiënten onder risperidone lijkt dosisafhankelijk te zijn (33).
- Tot slot worden volgens Novick et al. (33) risperidone ($p < 0,0001$) en quetiapine ($p < 0,01$) vaker samen met anxiolytica/slaapmiddelen voorgeschreven dan olanzapine.

Slaapmiddelen

Benzodiazepines kunnen worden voorgeschreven als anxiolytica of als slaapmiddel. Het onderscheid tussen beide is echter soms moeilijk (34). De studies die worden aangehaald in tabel 2 (met uitzondering van de PECC-studie), preciseren niet of de benzodiazepines werden gebruikt als anxiolyticum of als slaapmiddel. Europeanen slikken over het algemeen veel sedativa en slaapmiddelen. Volgens de rapporten van de *International Narcotics Control Board* (INCB) van 2000 en 2007 (35, 36) staat Europa op de eerste plaats wat het medische gebruik van slaapmiddelen en kalmeringsmiddelen betreft. **Figuur 3 en 4** tonen dat de gemiddelde consumptie van slaap- en kalmeringsmiddelen van het type benzodiazepine per inwoner hoger is in Europa dan op andere continenten. De consumptie van slaap- en kalmeringsmiddelen in dagdoseringen, voor statistische doeleinden (DDD) bepaald per duizend inwoners per dag, werden berekend volgens de statistische gegevens over de fabricatie en de verkoop, geleverd door de verschillende regeringen.

Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van deze cijfers. Ze weerspiegelen immers niet de werkelijke consumptie en hangen niet af van de diagnose. Toch geven ze een bepaald idee, en leren dat het gebruik van dergelijke geneesmiddelen eerder cultureel bepaald is.

Comedicatie en de vorm van antipsychotische behandeling

Risperidone met verlengde werking (RIS VW) verlaagt, in vergelijking met de depotvormen van klassieke neuroleptica, op een significante wijze de frequentie van comedicaatie. In de studie van Welch & Snerse (17) ($N = 94$) verminderden de polymedicatie (van 63 tot 31%) en het comedische gebruik van anticholinergica (van 47 tot 12%) sterk na invoering van RIS VW. Omgekeerd nam polymedicatie (van 29 tot 73%) en het gebruik van anticholinergica (van 31 tot 73%) sterk toe na de invoering van de depotvormen van klassieke neuroleptica. In de Duitse e-STAR-studie (*electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry*) hebben Naber et al. (37) ($N = 781$) na 12 maanden een significante ($p < 0,001$) daling van het gebruik van BZD en anticholinergica vastgesteld bij

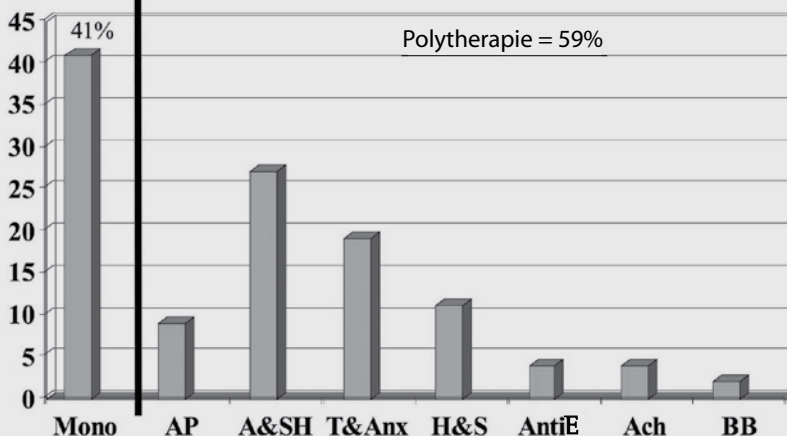
patiënten die intramusculaire injecties van RIS VW kregen. **Tabel 4** toont de frequentie van comedicaatie bij patiënten met schizofrenie in diezelfde e-STAR-studie in het begin en na 6 maanden behandeling met RIS VW in België, Spanje en Australië (38).

Tabel 5 vat een andere analyse samen van het gebruik van comedicaatie. Deze analyse werd door Peuskens et al. in België in het kader van de e-STAR-studie (39) uitgevoerd bij 410 patiënten met schizofrenie in het begin en na 1 jaar behandeling met RIS VW.

Comedicatie in fase III-studies

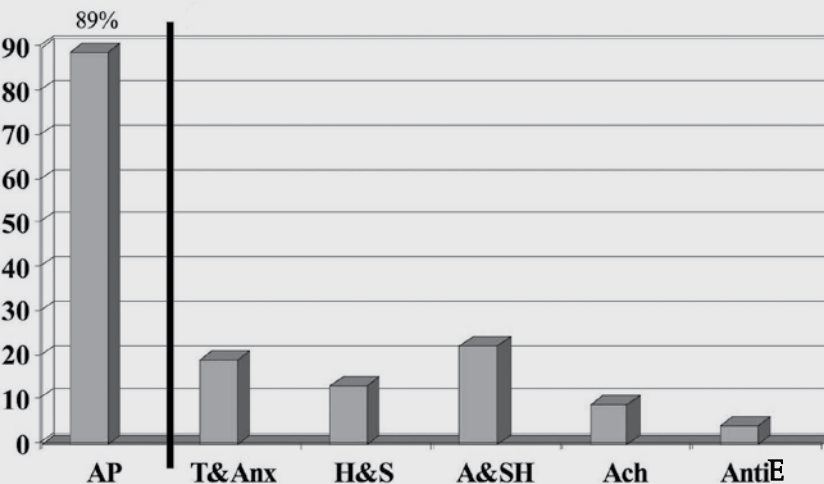
In klinische studies wordt gewoonlijk een gecontroleerde comedicaatie toegestaan. Meestal betreft het een benzodiazepine dat wordt gegeven als slaapmiddel of als kalmeringsmiddel. Ook anticholinergica worden soms toegestaan.

Figuur 2a: Prevalentie van gebruik van antipsychotica/andere psychotrope farmaca bij ambulante patiënten ongeacht de diagnose (31).



Mono = monotherapie; AP = antipsychotica; A&SH = antidepressiva en stemmingsstabilisatoren; T&Anx = tranquillizers en anxiolytica; H&S = hypnotica en sedativa; AntiE = anti-epileptica; Ach = anticholinergica; BB = bètablokkers.

Figuur 2b: Prevalentie van het gebruik van antipsychotica plus psychotrope farmaca bij psychotische patiënten (31).



AP = antipsychotica; T&Anx = tranquillizers en anxiolytica; H&S = hypnotica en sedativa; A&SH = antidepressiva en stemmingsstabilisatoren; Ach = anticholinergica; AntiE = anti-epileptica.

Tabel 6 toont dat die twee klassen zeer frequente vormen van comedicaatie zijn. Sommige onderzoekers geven soms nog andere geneesmiddelen zoals antidepressiva en stemmingsstabilisatoren, en dat soms zelfs in rigoureuze studies die werden opgezet in het kader van de registratie van het geneesmiddel. Dit geeft alleen maar aan hoe stevig verankerd de praktijk van comedicaatie wel is in de kliniek.

3. Antidepressiva

Schizofrenie gaat vaak gepaard met depressieve symptomen. Schizofrene patiënten worden in dat geval vaak behandeld met antidepressiva én antipsychotica (**Tabel 2**). Er bestaan zes grote groepen van antidepressiva (61): tricyclische antidepressiva of imipramine derivaten (TCA), monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), selectieve noradrenalineheropnameremmers (NARI's), gecombineerde serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), en andere antidepressiva.

3.1. Farmacokinetische elementen

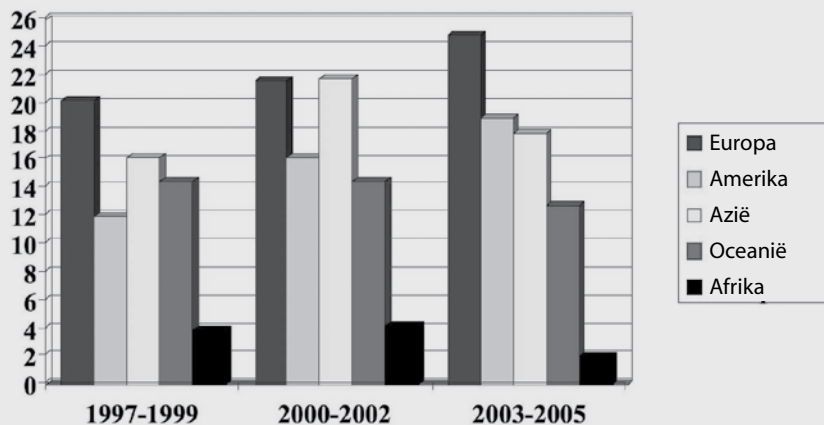
Er kunnen metabole en farmacokinetische interacties optreden tussen antidepressiva en antipsychotica. Een goede kennis van de verschillende cytochroom P450-iso-enzymen is dan ook vereist om klinisch belangrijke interacties te voorspellen en te voorkomen. Bij toediening in combinatie met CYP-inductoren of -remmers kunnen de plasmaconcentraties van antipsychotica respectievelijk dalen of stijgen, wat een invloed zal hebben op de doeltreffendheid en de bijwerkingen van antipsychotica. **Tabel 7a** geeft een samenvatting van de antidepressiva, CYP450 1A2-, 3A4- en 2D6-remmers en de antipsychotica die door die enzymen worden gemetaboliseerd.

Tabel 7b leert dat het omgekeerde niet hetzelfde is.

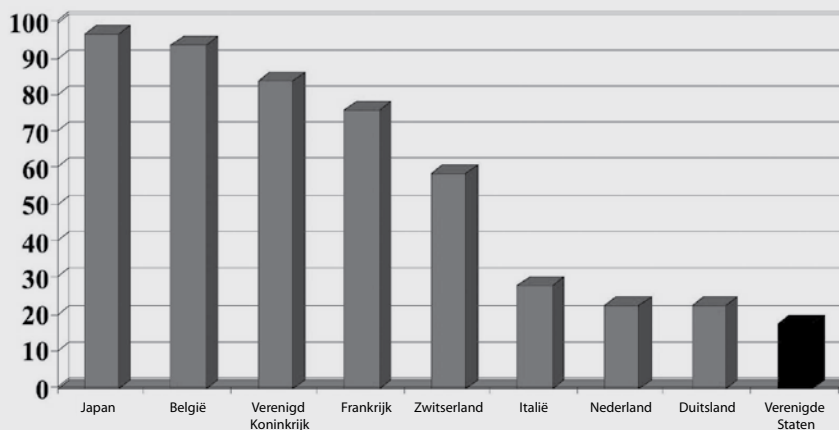
3.1.1. Cytochroom P450 1A2

Clozapine en olanzapine worden hoofdzakelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2. Bij gelijktijdige toediening van een enzymremmer zoals fluvoxamine, een krachtige cytochroom P450 1A2-remmer, zullen de plasmaconcentraties stijgen. Er werd een aanzienlijke stijging gerapporteerd van de plasmaconcentraties van clozapine (61,63-72) met factor 5 tot 10 (9,73), en een verdubbeling (73) van de plasmaconcentraties van olanzapine bij patiënten die deze medicatie kregen in combinatie met fluvoxamine (61,74-77). Bij comedicaatie met een CYP1A2-remmer moet een lagere startdosis of verlaging van de dosering van olanzapine (zie bijsluiters Zyprexa®, 2005) worden overwogen. Dit fenomeen kan de sedatieve werking van olanzapine (61) verhogen of speekselvloed veroorzaken (78). Met clozapine kan het risico op epilepsie-

Figuur 3: Kalmerings- en slaapmiddelen van het benzodiazepinetype: gemiddeld nationaal verbruik in dagdoserings (DDD) per duizend inwoners per dag in verschillende regio's tijdens de perioden 1997-1999, 2000-2002 en 2003-2005 (35).



Figuur 4: Consumptie van kalmerings- en slaapmiddelen 2002-2005 in gemiddelde dagdoserings (DDD) per duizend inwoners per dag in verschillende landen van Europa in vergelijking met de Verenigde Staten en Japan (35).



Tabel 4: Percentage comedicaatie bij patiënten met schizofrenie in de e-STAR-studie in het begin en na 6 maanden behandeling met RIS VW in België, Spanje en Australië (38).

Land	Antidepressiva		Stemmingsstabilisatoren		Benzodiazepines		Anticholinergica	
	begin	6 maanden	begin	6 maanden	begin	6 maanden	begin	6 maanden
België (N = 180)	41,1	34,4*	11,1	11,1	52,2	46,7	22,2	17,2*
Spanje (N = 919)	21,5	17,0**	14,1	11,5^	51,0	40,8**	35,3	15,5**
Australië (N = 506)	16,8	18,2	26,1	25,1	43,9	36,0^^	21,3	19,8^

** p < 0,001; *p = 0,05 in vergelijking met beginpunt; ^ p = 0,01 in vergelijking met beginpunt; ^^ = 0,002 in vergelijking met beginpunt

Tabel 5: Percentage comedicaatie bij patiënten met schizofrenie in de e-STAR-studie in het begin en na 1 jaar behandeling met RIS VW in België (39).

Land	Antidepressiva		Stemmingsstabilisatoren		Benzodiazepines		Anticholinergica	
	begin	1 jaar	begin	1 jaar	begin	1 jaar	begin	1 jaar
België (N = 410)	40,7	40,7	12,0	13,3	52,7	45,3	23,3	13,3*

* p < 0,01 in vergelijking met beginpunt

Tabel 6: Comedicatie in de fase III-studies (40-60).

Studie	Populatie	In de studiedesign vermelde medicatie	Antidepressiva	Stemmingsstabilisatoren	Anxiolytica en hypnotica	Anticholinergica
RIS						
Chouinard et al. (1993)	N = 135 8 weken	BZD Anticholinergica hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	Hypnotica (chloralhydraat of lorazepam) Placebo = 68,1% RIS 2mg = 75% RIS 6mg = 59% RIS 10mg = 77,2% RIS 16mg = 75% HAL 20mg = 71,4%	Placebo = 27,3% RIS 2mg = 25% RIS 6mg = 31,8% RIS 10mg = 45,5% RIS 16mg = 50% HAL 20mg = 71,4%
Marder & Meibach (1994)	N = 388 8 weken	BZD Anticholinergica hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	NR	Placebo = 18% RIS 2mg = 22% RIS 6mg = 20% RIS 10mg = 31% RIS 16mg = 39% HAL 20mg = 47%
Peuskens et al. (1995)	N = 1.362 8 weken	BZD Anticholinergica hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	NR	RIS 1mg = 9,6% RIS 4mg = 17,1% RIS 8mg = 19,5% HAL 10mg = 29,6%
RIS VW						
Kane et al. (2003)	N = 400 12 weken	NR	Placebo = 12% RIS VW 25mg = 15% RIS VW 50mg = 18% RIS VW 75mg = 20%	NR	Hypnotica (bv. chloralhydraat, lorazepam, temazepam) Placebo = 51% RIS VW 25mg = 43% RIS VW 50mg = 45% RIS VW 75mg = 57%	Placebo = 13% RIS VW 25mg = 12% RIS VW 50mg = 23% RIS VW 75mg = 23%
Fleischhacker et al. (2003)	N = 615 1 jaar	BZD Anticholinergica Stemmingsstabilisatoren Antidepressiva Hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	Hypnotica (bv. diazepam, lorazepam, oxazepam) RIS VW 25mg = 45% RIS VW 50mg = 54% RIS VW 75mg = 72%	RIS VW 25mg = 23% RIS VW 50mg = 34% RIS VW 75mg = 37%
Chue et al. (2005)	N = 640 12 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	Hypnotica (bv. clonazepam, lorazepam, oxazepam) RIS per os 2, 4, 6mg = 37,1% RIS VW 25, 50, 75mg = 43,9%	RIS per os 2, 4, 6mg = 12,1% RIS VW 25, 50, 75mg = 15,4%
ARIPI						
Kane et al. (2002)	N = 414 4 weken	BZD Anticholinergica	NR	NR	NR	Benztropine Placebo = 12% ARIPI 15mg = 8% ARIPI 30mg = 15% HAL 10mg = 30%
Potkin et al. (2003)	N = 404 4 weken	BZD Anticholinergica	NR	NR	NR	NR
OLZ						
Beasley et al. (1996)	N = 335 6 weken	BZD Anticholinergica	NR	NR	BZD Placebo = 76,5% OLZ 5 ± 2,5mg = 72,3% OLZ 10 ± 2,5mg = 78,1% OLZ 15 ± 2,5mg = 62,3% HAL 15 ± 5mg = 76,8%	Placebo = 11,8% OLZ 5 ± 2,5mg = 10,8% OLZ 10 ± 2,5mg = 21,9% OLZ 15 ± 2,5mg = 27,5% HAL 15 ± 5mg = 68,1%
Beasley et al. (1996)	N = 152 6 weken	BZD Anticholinergica	NR	NR	BZD OLZ 1mg = 80,8% OLZ 10mg = 84% Placebo = 82%	OLZ 1mg = 7,7% OLZ 10mg = 8% Placebo = 16%
Beasley et al. (1997)	N = 431 6 weken	BZD Anticholinergica	NR	NR	BZD OLZ 1mg = 73,9% OLZ 5 ± 2,5mg = 73,6% OLZ 10 ± 2,5mg = 69,8% OLZ 15 ± 2,5mg = 70,8% HAL 15 ± 5mg = 72,8%	HAL > OLZ OLZ 1mg (p ≤ 0,001) OLZ 5mg (p ≤ 0,001) OLZ 10mg (p ≤ 0,001) OLZ 15mg (p ≤ 0,001)
Tollefson et al. (1997)	N = 1.996 6 weken	NR	NR	NR	BZD OLZ 13,2mg/j = 60,5% HAL 11,8mg/j = 66,2%	NR

QUE						
Borison et al. (1996)	N = 109 6 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica Andere	NR	NR	Hypnotica chloralhydraat Placebo = 80% QUE 75-750mg = 70% Lorazepam Placebo = 30% QUE 75-750mg = 30%	benztropine Placebo = 10,9% QUE 75-750mg = 9,3%
Arvanitis et al. (1997)	N = 361 6 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	Hypnotica chloralhydraat Placebo = 78% QUE 75mg/d = 68% QUE 600mg/d = 61% HAL 12mg/d = 79% Lorazepam Placebo = 49% QUE 75mg/d = 62% QUE 600mg/d = 43% HAL 12mg/d = 62%	benztropine Placebo = 14% QUE 75, 150, 300, 600, 750mg/d ≤ 12% HAL 12mg/d = 48%
Small et al. (1997)	N = 286 6 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica Andere	NR	NR	Hypnotica chloralhydraat Placebo = ± 50% QUE ≤ 250mg = ± 50% QUE ≤ 750mg = ± 50% BZD (bv. lorazepam) Placebo = 40% QUE ≤ 250mg = 51% QUE ≤ 750mg = 38%	Placebo = 10,4% QUE ≤ 250mg = 3,2% QUE ≤ 750mg = 7,3%
Copolov et al. (2000)	N = 448 6 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica Andere	NR	NR	BZD QUE 455mg/d = 67% HAL 8mg/d = 74%	QUE 455mg/d = 13% HAL 8mg/d = 49%
AMI						
Pallièrre Martinot et al. (1995)	N = 20 6 weken	NR	NR	NR	NR	NR
Boyer et al. (1995)	N = 84 6 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	Anxiolytica en/of hypnotica Placebo = 10/30 AMI 100mg/d = 10/30 AMI 300mg/d = 10/24	In het begin Placebo = 2/30 AMI 100mg/d = 2/30 AMI 300mg/d = 2/24 Dag 42 Placebo = 1/30 AMI 300mg/d = 1/24
Möller et al. (1997)	N = 191 6 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	BZD 51% van de patiënten hypnotica chloralhydraat 32% van de patiënten	23% van de patiënten: AMI 800mg/d = 22/95 HAL 20mg/d = 22/96
Loo et al. (1997)	N = 141 6 maanden	BZD Hypnotica/ anxiolytica	In het begin van de studie Placebo = 8% AMI 100mg/d = 17%	NR	Anxiolytica en/of hypnotica oxazepam (tot 150mg/d), lorazepam (tot 7,5mg/d), levomepromazine (tot 50mg/d) Anxiolytica in het begin van de studie Placebo = 17% AMI 100mg/d = 13% Hypnotica in het begin van de studie Placebo = 21% AMI 100mg/d = 16%	Placebo = 8/72 AMI 100mg/d = 12/69
Puech et al. (1998)	N = 319 4 weken	BZD Anticholinergica Hypnotica/ anxiolytica	NR	NR	BZD: 27% van de patiënten chloralhydraat: 42% van de patiënten	AMI 100mg/d = 11% AMI 400mg/d = 8% AMI 800mg/d = 32% AMI 1200mg/d = 29% HAL 16mg/d = 41%

BZD = benzodiazepines; NR = niet gerapporteerd.

aanvallen of extrapiramidale symptomen toenemen (79). Bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine moet de dosering van clozapine dus eveneens worden verlaagd. Als de arts dat niet wil doen, moet hij een ander antidepressivum voorschrijven. Roken is een bekende 1A2-inductor. Fluvoxamine verhoogt de gemiddelde Cmax van olanzapine met 54% bij vrouwen die niet roken, en met 77% bij mannen die roken. Bij patiënten die clozapine of olanzapine innemen en die roken, dalen de plasmaconcentraties. Theoretisch zouden rokers dus hogere doseringen moeten krijgen dan niet-rokers. Bij een plotselinge rookstop kunnen de plasmaconcentraties van clozapine stijgen, met een toename van de bijwerkingen als gevolg (61). Een minder sterke stijging van de plasmaconcentraties werd waargenomen bij patiënten die clozapine innamen in combinatie met andere selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals paroxetine (80), sertraline en fluoxetine (81).

3.1.2. Cytochroom P450 2D6

2D6 is een ander belangrijk cytochroom P450-iso-enzym dat een rol speelt bij de metabolisatie van antipsychotica van de tweede generatie. Risperidone, clozapine en olanzapine worden gemetaboliseerd door 2D6. Sommige antidepressiva (fluoxetine, paroxetine) remmen het CYP450-2D6 en kunnen de concentraties van die drie antipsychotica bijgevolg verhogen (73, 81-89) (Tabel 8).

Kennis van de interactie tussen antipsychotica, antidepressiva en cytochroom P450-iso-enzymen vormt de basis voor een correcte anticipatie van de effecten die optreden bij gelijktijdige toediening van die geneesmiddelen.

Theoretisch zouden de doseringen van die antipsychotica dus moeten worden verlaagd, maar vaak is dat niet noodzakelijk (61).

Risperidone wordt vooral geëlimineerd door CYP2D6 (73). Fluoxetine is een krachtige remmer van CYP2D6 (85). De combinatie van die twee geneesmiddelen vermindert de eliminatie van het antipsychoticum sterk. De dosering van risperidone moet dus worden verlaagd omdat anders snel te hoge plasmaconcentraties zouden kunnen worden bereikt. Bij stopzetting van een behandeling met een remmer zal de werking van de cytochroom P450-iso-enzymen weer normaal worden na eliminatie van de remmer. Bij gebruik van fluoxetine duurt de eliminatie zeer lang (meerdere weken) (85). De farmacokine-

Tabel 7a: Remming van de metabolisatie van bepaalde antipsychotica door cytochroom P450-iso-enzymen onder invloed van bepaalde antidepressiva (volgens 62).

	CYP 450 1A2	CYP 450 2D6	CYP 450 3A4
AP gemetaboliseerd door CYP 450	clozapine (1), olanzapine (2), ziprasidone haloperidol, chloorpromazine, flufenazine, thioridazine, thiothixeen, trifluoperazine mesoridazine perfenazine	clozapine, quetiapine, risperidone, haloperidol, aripiprazole chloorpromazine flufenazine perfenazine thioridazine	clozapine, aripiprazole risperidone quetiapine, ziprasidone (!), haloperidol, pimozide (!), chloorpromazine, perfenazine
AD die CYP 450 remmen	fluvoxamine (**)	amitriptyline, bupropion (**), desipramine, fluoxetine (**), paroxetine (**), imipramine, norfluoxetine (**), sertraline (°), venlafaxine	fluvoxamine, fluoxetine, nefazodon (**), norfluoxetine (**), sertraline paroxetine

- (1) minstens 50% van de stof wordt gemetaboliseerd door 1A2
 (2) 30-40% van de stof wordt gemetaboliseerd door 1A2
 (**) krachtige remmer
 (°) dosisafhankelijke remmer (positieve correlatie)
 (!) de cardiotoxiciteit die optreedt bij toediening van hoge doseringen, kan worden verhoogd door medicamenteuze interacties, vooral met krachtige 3A4-remmers.

Tabel 7b: Remming van de metabolisatie van bepaalde antidepressiva door CYP P450-iso-enzymen onder invloed van bepaalde antipsychotica (volgens 62).

	CYP 450 1A2	CYP 450 2D6	CYP 450 3A4
AD gemetaboliseerd door CYP 450	amitriptyline, clomipramine, fluvoxamine, imipramine (1), mirtazapine (1)	amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepine, imipramine, nortriptyline trimipramine fluoxetine, fluvoxamine, maprotiline mirtazapine nefazodon paroxetine sertraline trazodon venlafaxine	amitriptyline, citalopram, clomipramine, doxepine fluoxetine, imipramine, mirtazapine nefazodon paroxetine reboxetine sertraline trazodon trimipramine venlafaxine
AP die CYP 450 remmen	flufenazine, perfenazine	clozapine, risperidone, haloperidol, chloorpromazine, flufenazine, perfenazine, thioridazine	haloperidol, pimozide

- (1) minstens 50% van de stof wordt gemetaboliseerd door 1A2

tische interactie met paroxetine werd geëvalueerd in een studie van Spina et al. (84) (N = 10), waarin de plasmaconcentraties van risperidone (4-8mg/d) en zijn metaboliëten werden gemeten in stabiele toestand voor en na vier weken concomitante behandeling met paroxetine (20mg/d). De totale concentraties van risperidone en 9-hydroxyrisperidone (samen de actieve fractie) stegen significant (p < 0,05) met 45% in vergelijking met het begin. De combinatie werd doorgaans goed verdragen door de patiënten. In een andere studie van Spina et al. (85) (N = 10) ontwikkelden

een derde van de patiënten echter parkinsonisme en akathisie. In die studie werden de plasmaconcentraties gemeten voor en na een behandeling van vier weken met fluoxetine. Toevoeging van fluoxetine verhoogde de totale concentratie van de actieve fractie met ongeveer 75% (p < 0,01) in vergelijking met het begin. Andere bijwerkingen die werden waargenomen met de combinatie risperidone-fluoxetine, waren: gynaecomastie (97), urineretentie en extrapiramidale effecten (98). Die gegevens gelden ook voor de vorm met verlengde werking (zie bijsluiters Risperdal® Consta®).

Tabel 8: Effect van SSRI's op de plasmaconcentraties van antipsychotica van de tweede generatie (gegevens gebaseerd op gecontroleerde studies) (63,66,68,71,72,74,75,80-82,84,85,88-96).

SSRI	Antipsychoticum	Effect op de plasmaconcentratie	Referenties
Fluoxetine	CLZ	Stijging met 40-70%	Centorrino et al. (1994) Centorrino et al. (1996) Spina et al. (1998) Spina et al. (2002)
	RIS	Stijging met 75%	Gossen et al. (2002)
	OLZ	Geen verandering of minimale stijging (0-20%)	Potkin et al. (2002) Spina et al. (2003)
	QUE	Geen verandering of minimale stijging (0-20%)	
Paroxetine	CLZ	Stijging met 20-40%	Centorrino et al. (1996) Wetzel et al. (1998) Spina et al. (2000)
	RIS	Stijging met 40-50%	Spina et al. (2001) Saito et al. (2005)
Fluvoxamine	CLZ	Stijging met factor 5 tot 10	Hiemke et al. (1994) Jerling et al. (1994) Wetzel et al. (1998) Szegeedi et al. (1999) Fabrazzo et al. (2000)
	RIS	Minimale stijging (10-20%)	D'Arrigo et al. (2005)
	OLZ	Stijging met 100%	Weigmann et al. (2001) Hiemke et al. (2002)
Sertraline	CLZ	Geen verandering	Centorrino et al. (1996) Spina et al. (2000)
	RIS	Minimale stijging (0-20%)	Spina et al. (2004)
	OLZ	Geen verandering	Weigmann et al. (2001)
Citalopram/ escitalopram	CLZ	Geen verandering	Taylor et al. (1998) Avenoso et al. (1998)
	RIS	Geen verandering	Avenoso et al. (1998)

Tabel 9: Effect van carbamazepine op de plasmaconcentratie van antipsychotica van de tweede generatie (72, 99-107).

Antipsychoticum	Effect op de plasmaconcentratie	Referenties
CLZ	Daling met 50%	Jerling et al. (1994) Tiihonen et al. (1995)
RIS	Daling met 50-70%	Spina et al. (2000) Ono et al. (2002)
OLZ	Daling met 30-70% Geen verandering	Olesen & Linnet (1999) Linnet & Olesen (2002) Bergemann et al. (2004)
QUE	Daling met 80%	Skogh et al. (2002)
ZIPRA	Daling met 20-40%	Grimm et al. (2006) Miceli et al. (2000)

3.1.3. Cytochrom P450 3A4

Dit enzym metaboliseert clozapine, quetiapine en ziprasidone. Meerdere antidepressiva zoals fluvoxamine en fluoxetine zijn zwakke 3A4-remmers. Meerdere andere niet-psychootrope geneesmiddelen zijn krachtige remmers van 3A4. We denken daarbij vooral aan ketoconazol, proteasere-mmers en erythromycine. Concomitante toediening van antipsychotica van de tweede generatie en een 3A4-remmer verhoogt de plasmaconcentraties van antipsychotica. Carbamazepine, een enzyminductor, wordt vaak voorgeschreven als stemmingsregelaar in combinatie met een antipsychoticum van de tweede generatie. De dosering van het antipsychoticum moet daarom dan ook geleidelijk worden verhoogd (61).

Interacties tussen antipsychotica en voedsel: pompelmoes en cytochrom P450 3A4

Pompelmoes remt de werking van cytochrom P450 3A4 en in mindere mate van P450 1A2

(108-112). Die interactie betreft tal van geneesmiddelen, vooral geneesmiddelen met een lage biologische beschikbaarheid toe te schrijven aan hun inactivatie in de darmwand en hun metabolisatie door het cytochrom P450 3A4 (108). Haloperidol wordt gemetaboliseerd door 3A4 en zou dus in wisselwerking kunnen treden met pompelmoes. Gezien zijn hoge biologische beschikbaarheid (60 tot 70%) is die interactie echter weinig waarschijnlijk (108,111,112). In de studie van Yasui et al. (113) bij 12 patiënten met schizofrenie bijvoorbeeld stegen de plasmaconcentraties van haloperidol (12mg/d) niet na gelijktijdige toediening van pompelmoes (600ml/d gedurende 7 dagen). Verschillende studies komen tot eenzelfde conclusie wat clozapine betreft (109,114,115). Volgens de auteurs Greenblatt et al. (108) en Hare & Eliott (111) kan het gebruik van pompelmoes in combinatie met quetiapine een matige interactie veroorzaken.

3.2. Farmacodynamische elementen

3.2.1. Behandeling van negatieve symptomen met antidepressiva: is een comeditatie vereist?

De behandeling van de negatieve symptomen van schizofrenie is niet zo eenvoudig. Antipsychotica van de tweede generatie hebben een significant effect op die symptomen, maar als de patiënt nog residuele negatieve symptomen vertoont, moet de vraag worden gesteld of de patiënt niet depressief is (7,116). In dat geval zou de toevoeging van een antidepressivum nuttig kunnen zijn. Sommige richtlijnen raden aan antidepressiva toe te voegen, maar in de literatuur zijn weinig argumenten te vinden voor een dergelijke combinatie. Het is verrassend dat er zo weinig placebogecontroleerde studies werden verricht, hoewel die praktijk in de kliniek zeer courant wordt toegepast.

In 2007 werd het gebruik van SSRI-antidepressiva aangeraden om het effect van antipsychotica op de negatieve symptomatologie te potentiëren. In een meta-analyse van de studies die daarover werden gepubliceerd (11 dubbelblinde, gecontroleerde, gerandomiseerde studies met in totaal 393 patiënten), stellen Amir Ali Sepelhy et al. (7) dat toevoeging van die antidepressiva matig gunstige effecten zou kunnen hebben bij "chronische" patiënten (maar wat "chronische" patiënten zijn, wordt door de auteurs niet gezegd) ($p = 0,014$). Toch stellen de auteurs dat hun meta-analyse niet pleit voor het gebruik van een dergelijke comeditatie. Rummel et al. (117) hebben een meta-analyse uitgevoerd van gecontroleerde, gerandomiseerde studies ($N = 202$, 7 studies) om de doeltreffendheid te bepalen van de combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum in vergelijking met antipsychotica alleen bij patiënten met persisterende negatieve symptomen. Er werd een significant verschil in bepaalde SANS-scores (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) vastgesteld tussen de 2 behandelingsgroepen, maar volgens de auteurs zijn die resultaten niet-consistent.

Hoewel een combinatietherapie doeltreffender blijkt te zijn dan een monotherapie, zijn opnieuw gecontroleerde studies vereist om de doeltreffendheid en de veiligheid van verschillende combinaties van antipsychotica en antidepressiva op negatieve symptomen te evalueren. Tot dusver werden er maar drie studies uitgevoerd met antipsychotica van de tweede generatie. Er is dus nog te weinig informatie beschikbaar om klinische aanbevelingen te kunnen doen.

3.2.2. Toevoeging van antidepressiva om de depressieve symptomen bij schizofrenie te behandelen

3.2.2.1. Correlatie negatieve en depressieve symptomen

Depressieve symptomen zoals sociale isolatie, motorische traagheid, anhedonie en aandachts-

Tabel 10: Onderscheid tussen negatieve en depressieve symptomen bij schizofrenie (119-124).

Negatieve symptomen	Depressieve symptomen
PANSS-N Afgestompt gevoel (N1) Emotionele teruggetrokkenheid (N2) Contactgestoordheid (N3) Moeilijkheden bij het abstract denken (N5) Gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit (N6) Stereotiep denkpatroon (N7)	MADRS Uitgedrukte droefheid Inwendige spanning Slapeloosheid Pessimisme Zelfmoordgedachten Depressieve factor van de PANSS Somatische bezorgdheid (A1) Angst (A2) Schuldgevoelens (A3) Depressie (A6)

stoornissen zijn klinisch moeilijk te onderscheiden van de negatieve symptomen van schizofrenie (Tabel 10). Ondanks een zekere overlapping tussen negatieve en depressieve symptomen is het belangrijk het onderscheid tussen beide te maken om de doeltreffendheid van antipsychotica te evalueren (7-11,118-120). Verschillende studies hebben aangetoond dat die twee groepen van symptomen relatief onafhankelijk van elkaar zijn en dat het onderscheid wel degelijk belangrijk is (9). Kibel et al. (119) hebben vastgesteld dat vijf items (uitgedrukte droefheid, inwendige spanning, insomnia, pessimisme, zelfmoordgedachten) van de MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) geen significante correlatie vertonen met de negatieve symptomen. Prosser et al. (120) hebben vastgesteld dat de wat zij "cognitieve" symptomen van een depressie noemen (zelfmoordgedachten, schuldgevoelens en depressieve stemming) niet correleerden met de negatieve symptomen van de BPRS. De "vegetatieve" tekenen van een depressie (vermindering van de activiteiten en de arbeid, motorische traagheid en verminderde libido), zouden kunnen worden gecorreleerd met de depressieve factor van de BPRS. In de studie van Oosthuizen et al. (121) werd geen positieve correlatie waargenomen tussen de depressieve factoren van de PANSS (somatische bezorgdheid (A1), angst (A2), schuldgevoelens (A3) en depressie (A6)) en de negatieve symptomen van de PANSS. Het is dus mogelijk om de twee groepen van elkaar te onderscheiden. De onderlinge verwevenheid van de negatieve en de depressieve symptomen beklemtonen de noodzaak om specifieke evaluaties te verrichten.

25% van de schizofrene patiënten zal ooit een depressie doormaken en tot 81% van de patiënten vertoont depressieve symptomen (125).

De klassieke schalen voor evaluatie van de depressieve symptomatologie blijken niet geschikt te zijn om schizofrene depressie te evalueren. Doorgaans werden ze niet gevalideerd in de populatie van schizofrene patiënten. De bestaande schalen zijn namelijk ontwikkeld om een depressie bij niet-psychootische patiënten te evalueren (126). Daarom werden dan ook schalen ontwikkeld om specifiek depressie te evalueren

bij schizofrene patiënten. Een van deze specifiek ontwikkelde schalen is de *Calgary Depression Scale* (127). Deze vragenlijst meet de ernst van symptomen zoals depressieve stemming, wanhoop, schuldgevoelens, insomnia en zelfmoord, en werd vertaald in het Nederlands (Tabel 11) en het Frans (126).

Er zijn nog onvoldoende gegevens om het gebruik van antidepressiva in combinatie met een antipsychoticum van de tweede generatie te bevestigen of te weerleggen bij de behandeling van de negatieve symptomen en/of een depressie bij schizofrenie.

3.2.2.2. Gegevens over het gebruik van antidepressiva in combinatie met antipsychotica

In een recente meta-analyse hebben Micallef et al. (8) aangetoond dat antidepressiva (tricyclische, SSRI's en andere) een gunstig effect hebben op een laag zelfvertrouwen bij schizofrene patiënten met depressieve symptomen. In een Cochrane-meta-analyse van 11 studies met antidepressiva (tricyclische, MAO-remmers, SSRI's en andere) die gedurende 12 weken of minder werden voorgeschreven om een depressieve episode te behandelen bij schizofrene patiënten, zijn antidepressiva doeltreffender gebleken dan placebo. In de bestaande gerandomiseerde studies zijn er echter geen aanwijzingen te vinden voor of tegen het gebruik van antidepressiva bij schizofrenie (128,129). Ook dat zou erop kunnen wijzen dat een onderscheid moet worden gemaakt tussen negatieve en depressieve symptomen. Gecontroleerde studies zijn vereist om het nut van antidepressiva in die indicatie te bevestigen of te weerleggen.

4. Stemningsregelaars

Stemningsregelaars worden in combinatie voorgeschreven bij schizo-affectieve stoornissen, toestanden van opwinding of agressiviteit en resis-

Tabel 11: Calgary Depression Scale.

1. DEPRESSIE Hoe zou u uw stemming van de afgelopen twee weken willen omschrijven? Was u de laatste tijd redelijk opgewekt of was u erg gedeprimeerd of neerslachtig? Hoe vaak heeft u zich de afgelopen twee weken elke dag (eigen woorden) gevoeld? De hele dag?
2. HOPELOOSHEID Hoe ziet u de toekomst voor uzelf? Ziet u enige toekomst, of zag het leven er tamelijk hopeloos uit? Heeft u de moed opgegeven, of is er toch nog een reden om het te proberen?
3. ZELFDEPRECIATIE Wat vindt u van uzelf in vergelijking met andere mensen? Voelt u zich beter of minder goed of ongeveer evenveel waard als de meeste mensen? Voelt u zich minderwaardig of zelfs waardeeloos?
4. BETREKKINGSIDEEËN MET SCHULDGEVOELEN Heeft u het gevoel dat u iets verweten wordt of dat u ten onrechte ergens van beschuldigd wordt? Waarvan? (Sluit terecht blaam of beschuldiging uit. Sluit schuldwaan ook uit).
5. PATHOLOGISCH SCHULDGEVOEL Heeft u de neiging uzelf de schuld te geven van kleinigheidjes die u in het verleden heeft gedaan? Denkt u dat u het verdient hierover bezorgd te zijn?
6. OCHTENDDEPRESSIE Toen u zich de afgelopen twee weken depressief voelde, heeft u toen gemerkt dat dat depressieve gevoel op een bepaald moment van de dag erger was?
7. VROEG WAKKER WORDEN Wordt u 's morgens vroeger wakker dan voor u gebruikelijk is? Hoe vaak per week komt dat voor?
8. SUÏCIDE Had u het gevoel dat het leven niet de moeite waard was om geleefd te worden? Heeft u ooit gedacht er een eind aan te maken? Hoe stelde u zich dat voor? Heeft u het daadwerkelijk geprobeerd?
9. GEOBSERVEERDE DEPRESSIE Gebaseerd op observaties van de interviewer tijdens het hele interview. De vraag: heeft u de neiging om te gaan huilen?, kan indien op de juiste plaats in het interview gesteld, zinvolle informatie opleveren.

tente vormen (14,130-132). Volgens Citrome et al. (3,133) krijgt ongeveer 50% van de patiënten met schizofrenie een stemmingsregelaar als ze onvoldoende reageren op antipsychotica. We bespreken hier vier geneesmiddelen: lithium, carbamazepine, valproaat en lamotrigine.

Volgens de richtlijnen van de APA (134) vormen lithium en valproaat de eerstelijns therapie bij bipolaire stoornissen.

4.1. Lithium

Zestig jaar na de ontdekking ervan neemt lithium nog steeds een belangrijke plaats in bij de behandeling van bipolaire stoornissen (135). Er zijn echter maar weinig gerandomiseerde, gecontroleerde studies over het gebruik van lithium bij schizofrenie. De meeste studies bestaan uit klinische beschrijvingen (131).

4.1.1. Lithium in monotherapie

Lithium is zeer nuttig bij bipolaire en schizoaffectieve stoornissen, maar heeft zijn doeltreffendheid in monotherapie niet bewezen bij de behandeling van schizofrenie (131,136,137).

4.1.2. Lithium in aanvulling op antipsychotica

Leucht et al. (131) hebben een meta-analyse uitgevoerd van de gerandomiseerde studies (N = 320; 11 studies). Hoewel lithium volgens sommige studies een zekere doeltreffendheid vertoonde, waren de resultaten niet overtuigend (3).

4.1.2.1. Lithium en klassieke neuroleptica

Klassieke neuroleptica zoals haloperidol (138-144), thioridazine (145,146), flufenazine en chloorpromazine (141,147) kunnen in combinatie met lithium leiden tot ernstige neurotoxiciteit met het optreden van extrapyramidale bijwerkingen (late dyskinesie) (142,148-151), hartritme stoornissen (141), EEG-veranderingen (143-145,147), hypotensie (147), wanen (145,151), encefalopathie (145,146) en epilepsieaanvallen (141,145). De meeste bijwerkingen zijn echter licht en dosisafhankelijk. Het risico op toxiciteit bij een combinatie van lithium en neuroleptica blijft dan ook klein en kan worden voorkomen door een klinische en biologische monitoring. Mogelijke bijwerkingen zijn tremor, verhoogde dorst, pollakisurie, diarree, braken, gewichtstoename, geheugenstoornissen, verminderd concentratievermogen, slaperigheid, spierzwakte, haaruitval, acne en hypothyroïdie. Sommige bijwerkingen verminderen na enkele weken (14). Voorzichtigheid is geboden bij het opstarten van lithium, waarbij zoals gewoonlijk moet worden gestreefd naar lithiumspiegels van 0,5 tot 1,2mEq/l (134,152).

4.1.2.2. Lithium en antipsychotica van de tweede generatie

De combinatie clozapine-lithium heeft in meerdere studies positieve resultaten opgeleverd bij de behandeling van bipolaire (153-155) en schizoaffectieve stoornissen (156,157). Aan de andere kant kan de combinatie met clozapine echter neuropsychische afwijkingen veroorzaken zoals desoriëntatie, myoclonieën en tremor.

Toevoeging van lithium aan clozapine kan tevens het risico op een maligne neurolepticasyndroom verhogen (155,158,159). Volgens de literatuur kan een combinatie van lithium met andere antipsychotica van de tweede generatie zoals risperidone (4,160-163), ziprasidone (164), aripiprazole (165) en olanzapine (166) ook een maligne neurolepticasyndroom veroorzaken. Verder onderzoek is echter vereist. De meeste publicaties betreffen immers beschrijvingen van omstreden gevallen (131).

Lithium wordt soms voorgeschreven als inductor van leukocyten bij patiënten onder clozapine met een beperkt aantal granulocyten om op deze wijze frequente onderbrekingen van de behandeling met clozapine als gevolg van kleine schommelingen van het aantal leukocyten te voorkomen (167-169). Die werkwijze is niet adequaat en voorkomt het optreden van leukopenie of agranulocytose niet (167,170,171).

4.2. Carbamazepine

Farmacokinetische elementen

Carbamazepine kan de plasmaconcentraties en de doeltreffendheid van bepaalde antipsychotica verlagen door het levermetabolisme te verhogen (14,152,172). Het kan de plasmaconcentraties verlagen of zelfs de activiteit remmen van bepaalde antipsychotica zoals risperidone, olanzapine en ziprasidone (Tabel 9). Klinische bewaking en zo nodig aanpassing van de dosering van het antipsychoticum van de tweede generatie kunnen noodzakelijk zijn tijdens een behandeling met carbamazepine.

Cytochroom P450 3A4 is het belangrijkste enzym dat de vorming van epoxy-10,11-carbamazepine katalyseert. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties dus verhogen. Een dergelijke stijging van de plasmaconcentraties van carbamazepine kan bijwerkingen veroorzaken (bv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie). De dosering moet bijgevolg worden aangepast en/of de plasmaconcentraties moeten worden gevolgd. Fluoxetine en fluvoxamine (die het P450 3A4-iso-enzym remmen) kunnen de plasmaconcentraties van carbamazepine verhogen (zie bijsluiters Tegretol®, 2005).

Farmacodynamische elementen

Carbamazepine wordt gecombineerd met antipsychotica bij toestanden van opwinding of ernstige agressiviteit (3,173) of bij temporale afwijkingen op het EEG zonder epilepsie (173). Okuma et al. (174) hebben in een dubbelblinde studie (N = 162) aangetoond dat carbamazepine nuttig kan zijn in combinatie met klassieke neuroleptica bij patiënten met een persisterende agressiviteit, hoewel zonder significante symptomatische verbetering van de BPRS-score.

Leucht et al. (6) hebben een meta-analyse uitgevoerd van 10 gecontroleerde, gerandomiseerde studies (N = 283) met carbamazepine bij schizofrenie, hetzij in monotherapie hetzij in combinatie met klassieke neuroleptica of clozapine. De toevoeging van carbamazepine aan een antipsychoticum bij patiënten die niet of slechts gedeeltelijk op de behandeling reageren (n = 147, 6 studies), resulteert in een niet-significante daling van de BPRS-score met 20% (p = 0,08) en 35% (p = 0,09). Hoewel er een tendens bestaat om meer carbamazepine voor te schrijven, zijn de tot nog toe behaalde resultaten niet significant. Concomitant gebruik van clozapine en carbamazepine is formeel gecontraïndiceerd omdat zowel carbamazepine als clozapine agranulocytose kan veroorzaken (14).

4.3. Valproaat

Farmacokinetische elementen

Valproaat remt de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C9, CYP3A4 en CYP2D6 (62). Clozapine, quetiapine, aripiprazole en risperidone worden in de lever gemetaboliseerd door de iso-enzymen 3A4 en 2D6. Theoretisch kunnen dus medicamenteuze interacties optreden met valproaat (Tabel 12). In de studies van Yoshimura et al. (175) en Spina et al. (100) en in het overzichtsartikel van Spina en Leon (73) werd echter aangetoond dat comediatie met valproaat geen belangrijke invloed heeft op de plasmaconcentraties van risperidone. Volgens een recent overzichtsartikel van Besag & Berry uit 2006 (176) kan valproaat de plasmaconcentraties van clozapine wel licht verhogen of verlagen, doch zonder klinische betekenis. Valproaat blijkt de plasmaconcentraties van aripiprazole wat te verlagen. Bepaalde gevalstudies lijken er

Tabel 12: Effect van valproaat op de plasmaconcentratie van antipsychotica van de tweede generatie (82,100,175,179-185).

Antipsychoticum	Effect op de plasmaconcentratie	Referenties
CLZ	Geen verandering of een minimale stijging of daling (0-20%)	Centorrino et al. (1994) Finley & Warner (1994) Longo & Salzman (1995) Facciola et al. (1999)
RIS	Geen verandering	Spina et al. (2000) Yoshimura et al. (2007)
OLZ	Geen verandering of daling met 53,6%	Gex-Fabry et al. (2003) Bergemann et al. (2006)
QUE	Stijging met 70-80%	Aichorn et al. (2006)
ARIP	Daling met 20-30%	Citrome et al. (2005)

wel op te wijzen dat de toevoeging van valproaat aan antipsychotica van de tweede generatie de plasmaconcentraties significant kan verlagen (in geval van olanzapine) en zodoende het risico op herval verhogen (177) of bijwerkingen zoals neutropenie (in het geval van quetiapine) veroorzaken (178).

In de literatuur werden geen farmacokinetische interacties gevonden tussen valproaat en ziprasidone.

Farmacodynamische elementen

Volgens niet-gecontroleerde studies kan de toevoeging van valproaat de positieve symptomen (bv. hallucinaties) (186-188), bepaalde negatieve symptomen (bv. afgevlakt affect) (188), de vijandigheid (187), de duur van het ziekenhuisverblijf (188,189), de BPRS-scores (190) en de cognitieve deficits (191) verminderen en een remissie in standhouden (192). Volgens een gerandomiseerde studie die in 2007 werd gepubliceerd in *International Clinical Psychopharmacology*, zou een combinatie van risperidone/valproaat echter niet beter zijn dan risperidone in monotherapie bij de behandeling van agressief gedrag bij patiënten met schizofrenie (193). Ook klinische verbeteringen werden gerapporteerd in combinatie met risperidone (194). De *Cochrane Collaboration* vindt anderzijds echter zeer weinig gegevens die pleiten voor een toevoeging van valproaat aan antipsychotica. Volgens een meta-analyse van vijf gecontroleerde, gerandomiseerde studies (N = 379) door Basan et al. (195) worden over het algemeen geen betere resultaten behaald bij toevoeging van valproaat aan antipsychotica. Op een studie na zijn het evenwel kleine studies met een korte follow-up en gebrekkige rapportering. In een van de studies werd echter een snellere werking aangetoond. In die dubbelblinde, gerandomiseerde studie van 28 dagen hebben Casey et al. (196) de combinatie van divalproex en risperidone of olanzapine (N = 249) onderzocht bij een acute exacerbatie. Patiënten die symptomen van een stemmingsstoornis hadden vertoond, werden uit de studie uitgesloten. Op dag 7 vertoonde 53% van de patiënten een verbetering van de totale PANSS-score met minstens 20% in vergelijking met het begin van de behandeling. De groepen die werden behandeld met risperi-

done of olanzapine in monotherapie, bereikten dat resultaat pas 7 dagen later. Meerdere auteurs (197,198) hebben deze resultaten echter aangevochten.

Volgens de huidige beschikbare gerandomiseerde studies kan men dus stellen dat er geen argumenten pro of contra het gebruik van valproaat in combinatie met antipsychotica bestaan, hoewel er aanwijzingen zijn van een snellere werking. Grondiger onderzoek bij refractaire patiënten is dus vereist om duidelijke aanbevelingen te kunnen doen. Hoewel er dus weinig argumenten pro zijn, ziet men dat het gebruik van valproaat in combinatie toch kan oplopen tot 35% (15).

4.4. Lamotrigine

Lamotrigine is een anti-epilepticum, dat sinds enkele jaren wordt gebruikt om depressieve toestanden bij type II bipolaire stoornissen te behandelen.

Farmacokinetische elementen

Er zijn weinig gegevens gepubliceerd over het bestaan van farmacokinetische interacties tussen lamotrigine en antipsychotica van de tweede generatie (73). **Tabel 13** vat de gegevens over farmacokinetische interacties in gecontroleerde, gerandomiseerde studies samen.

In de literatuur werden geen aanwijzingen gevonden voor farmacokinetische interacties tussen lamotrigine–ziprasidone, lamotrigine–aripiprazole en lamotrigine–quetiapine.

Farmacodynamische elementen

De meeste studies bestaan uit gevalbeschrijvingen. Volgens sommige is lamotrigine doeltreffend bij patiënten die helemaal niet reageren op of gedeeltelijk resistent zijn tegen clozapine: significante daling van de BPRS-score (203-205), significante verbetering van de positieve, de algemene (199,206,207) en de negatieve symptomen (206). Volgens de dubbelblinde studie van Kremer et al. (207) en de gevalbeschrijvingen van Thomas et al. (208) is lamotrigine doeltreffend bij patiënten die worden behandeld met klassieke neuroleptica of antipsychotica van de tweede generatie. Chan et al. (209) en Stuve et al. (210) hebben daarentegen een verergering van de psychotische symptomen gesignaleerd na

toevoeging van lamotrigine bij een patiënt onder respectievelijk quetiapine en olanzapine.

5. Anxiolytica

5.1. Benzodiazepines (BZD)

Benzodiazepines (BZD) zijn de meest gebruikte anxiolytica. Sinds hun invoering in het begin van de jaren 1960 hebben ze de barbituraten snel verdrongen bij de behandeling van agitatie en angst. Barbituraten veroorzaken immers zeer ernstige ontwenningssymptomen en gaan gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit in geval van intoxicatie. BZD hebben vijf klinische effecten: anxiolyse, sedatie/inductie van slaap, myorelaxatie, anti-epileptische werking en amnesie.

Bij analyse van de belangrijkste studies blijken ze nuttig te zijn bij patiënten met schizofrenie: ze verminderen de angst, verbeteren de slaap, verminderen de psychotische agitatie en ze zijn ook nuttig bij bepaalde toestanden van catatonie (211,212).

5.1.1. Benzodiazepines en GABA-erge systemen

De hypothese van het bestaan van specifieke effecten stoelt op het farmacologische werkingsmechanisme van BZD. BZD faciliteren de GABA-erge transmissie. Daardoor vermindert de dopaminerge transmissie, waardoor de positieve symptomen verbeteren. BZD zouden de presynaptische afgifte van dopamine in het mesolimbische systeem verminderen, en de postsynaptische aanpassing van de dopaminerge neuronen aan de klassieke neuroleptica uitstellen, wat de werking van die laatste bij refractaire schizofrenie zou potentialiseren. BZD zouden ook inwerken op mesoprefrontocorticale zones waar neuroleptica minder doeltreffend zouden zijn (212,213).

5.1.2. Benzodiazepines in monotherapie

Enkele auteurs hebben aangetoond dat BZD in monotherapie nuttig zijn tijdens acute fasen van een schizofrene psychose (214). Sommige BDZ zouden specifiekere antipsychotische effecten hebben. Diazepam en estazolam (niet op de markt in België) zouden hallucinaties tegengaan, terwijl alprazolam een effect zou kunnen hebben op de negatieve symptomen van schizofrenie (215). Het blijft echter omstreden of BZD in monotherapie een effect hebben op de positieve en negatieve psychotische symptomen, en hun effect is alleszins weinig overtuigend. Volgens een overzichtsartikel van Gaillard et al. (212) reageert ongeveer 30 tot 50% van de patiënten met schizofrenie in lichte mate op een behandeling met BZD in monotherapie en blijft die respons gedurende een korte tijd gehandhaafd. De auteurs hebben maar 11 dubbelblinde studies gevonden over het gebruik van BZD in monotherapie bij schizofrenie. In 8 van de 11 studies werd een verbetering onder BZD waargenomen, maar

Tabel 13: Effect van lamotrigine op de plasmaconcentratie van antipsychotica van de tweede generatie (199-202).

Antipsychoticum	Effect op de plasmaconcentratie	Referenties
CLZ	Geen verandering	Tiihonen et al. (2003) Spina et al. (2006)
RIS	Geen verandering	Spina et al. (2006)
OLZ	Geen verandering of een minimale stijging (0-20%)	Sidhu et al. (2006) Jann et al. (2006) Spina et al. (2006)

in de meeste van deze studies hebben sommige patiënten goed gereageerd op de behandeling, doch andere weinig. Bovendien hebben die studies veel kritiek gekregen (heterogene evaluatiecriteria, grote heterogeniteit en variabiliteit in de methodologische benadering, gebruik van niet-gestandaardiseerde instrumenten, onaangepaste statistische analyses, uiteenlopende doseringen van de BZD, divergerende resultaten). Vandaar dat BZD in monotherapie niet kunnen worden aanbevolen bij schizofrenie.

5.1.3. Benzodiazepines in combinatie met antipsychotica

Eventueel nut van een combinatie van BZD en klassieke NL

Volgens sommige auteurs zou een combinatie van BZD en klassieke NL nuttig kunnen zijn. Die combinatie kan nuttig zijn op twee niveaus: de dosering van de klassieke NL kan worden verlaagd en er treden minder bijwerkingen op. De combinatie is bijzonder nuttig bij refractaire patiënten of patiënten die zeer angstig zijn en de klassieke NL al dan niet goed kunnen verdragen. Niet alleen de angstsymptomen verbeteren, maar ook de positieve en de negatieve symptomen (212). Gaillard et al. (212) hebben 14 dubbelblinde studies gevonden over het gebruik van BZD in combinatie met antipsychotica bij schizofrenie. Volgens 8 van de 14 studies is die combinatie doeltreffend en in 1 studie werd een verbetering waargenomen bij de patiënten met de zwaarste symptomen. In de andere studies werd een verergering en meer bepaald een desorganisatie waargenomen.

Eventueel nut van de combinatie BZD – antipsychotica van de tweede generatie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden met de combinatie CLZ-BZD omdat herhaaldelijk een potentieel fatale collaps is opgetreden, vooral in het begin van de behandeling. Borentain et al. (216) hebben twee klinische gevallen gerapporteerd waarbij die complicatie is opgetreden en waarbij een patiënt gestorven is. Die combinatie wordt in de praktijk dus ontraden. Als ze toch wordt voorgeschreven, is een aandachtige cardiovasculaire bewaking geïndiceerd.

De antipsychotica van de tweede generatie kunnen in twee groepen worden ingedeeld: sedatieve antipsychotica die een sterke antihistaminerge werking hebben, en antipsychotica die dat niet hebben. Tot de eerste groep behoren CLZ, OLZ en QUE. Gezien hun intrinsieke sedatieve werking mogen die dus niet worden gecombineerd met een BZD.

5.1.4. Benzodiazepines en angst

Angst is een van de belangrijkste symptomen van schizofrenie, maar wordt nog steeds onderschat

(212). In hoge dosering verminderen BZD in combinatie met antipsychotica de psychotische angst. In dat geval kan het gebruik van BZD het effect van de klassieke neuroleptica versterken zodat de dosering van die laatste kan worden verlaagd, hetgeen dan weer tot gevolg heeft dat ze beter worden verdragen (215). In veel studies naar het effect van benzodiazepineanxiolytica bij patiënten met schizofrenie werd een matige doeltreffendheid aangetoond (212).

5.1.5. Benzodiazepines en psychotische agitatie

In augustus-september 2003 heeft onze groep een onderzoek uitgevoerd naar het gebruik van antipsychotica (EPA: *Enquête sur l'Emploi Pratique des Antipsychotiques*) bij Belgische artsen. 115 artsen hebben de vragenlijst ingevuld. We hebben daarbij gepolst naar het voorschrijfgedrag wat antipsychotica betreft, en de verwachtingen en behoeften van de artsen naargelang van het type en de vorm van de antipsychotica tijdens de verschillende fasen van de behandeling en volgens de aard van de diagnose. Conclusie: bij een eerste psychotische episode blijkt een antipsychoticum van de tweede generatie alleen of in combinatie met een BZD de voorkeur te genieten bij de behandeling van agitatie. De argumenten die worden aangehaald om antipsychotica te combineren met BZD, zijn een hogere doeltreffendheid, een snellere werking, minder bijwerkingen doordat lagere doseringen van de klassieke NL worden toegediend, en inductie van de slaap (217).

Zowel BZD als bepaalde neuroleptica en antipsychotica van de tweede generatie hebben sedatieve effecten. De combinatie van een niet-sedatief atypisch antipsychoticum en een BZD is een logische keuze bij geagiteerde patiënten. Volgens Dubois (218) wordt de behandeling het best gestart met een AP van de tweede generatie per os, alleen of in combinatie met een BZD als een potentiëring van de sedatie nuttig kan zijn. Volgens de *Cochrane Collaboration* zijn er momenteel onvoldoende betrouwbare gegevens om richtlijnen uit te vaardigen voor het gebruik van BZD alleen of in combinatie met een AP bij de behandeling van schizofrenie (2).

In gevaarlijke situaties waarbij de patiënt niet meewerkt, en soms op verzoek van de patiënt, kan worden geopteerd voor i.m. toediening van antipsychotica, al dan niet in combinatie met BZD. Gelijkijdige injectie van OLZ i.m. en BZD parenteraal wordt echter ontraden. Als parenterale toediening van een BZD vereist is, moet het BZD minstens een uur na i.m. injectie van OLZ worden toegediend (219, 220). Bij i.m. toediening van OLZ bij patiënten die BZD hadden gekregen, zijn gevallen gerapporteerd van hypotensie, bradycardie, ademhalingsdepressie en overlijden (bijsluiter Zyprexa IM[®], 221). Nog steeds volgens de *Cochrane Collaboration* zijn er onvoldoende gegevens om het gebruik van

een BZD alleen of in combinatie met een AP bij een acute psychose met gewelddadig gedrag te ondersteunen of te verwerpen (2, 222). Dat alles leidt tot de conclusie dat alleen klassieke NL mogen worden gecombineerd met i.m. toediening van een BZD.

Het gebruik van BZD bij patiënten met schizofrenie en middelenmisbruik of -afhankelijkheid is omstreden. Het gebruik van BZD kan immers de stoornissen verergeren die voortvloeien uit het middelenmisbruik, of kan zelf leiden tot misbruik (218).

Het nut van toevoeging van lithium, carbamazepine of valproaat aan antipsychotica bij schizofrenie wordt in de wetenschappelijke literatuur niet bevestigd.

5.1.6. Benzodiazepines en bijwerkingen van neuroleptica

BZD zijn naar voren geschoven als behandeling van de bijwerkingen van klassieke neuroleptica. Sommige bijwerkingen van neuroleptica (met name de akathisie) kunnen sterk verbeteren met BZD. Hun doeltreffendheid bij late dyskinesie is niet duidelijk. Volgens de Cochrane-meta-analyse van McGrath & Soares (223) werken BZD niet beter dan placebo. In de dubbelblinde studie van Horiguchi et al. (224) werd aangetoond dat clonazepam doeltreffend is op de akathisie en het parkinsonsyndroom die worden veroorzaakt door klassieke NL na stopzetting van de antiparkinsonmiddelen bij patiënten met chronische schizofrenie.

6. Anticholinergica

Tot nog toe hebben we het gehad over geneesmiddelen die worden gebruikt om de klinische symptomatologie te verbeteren. Maar we moeten het ook even hebben over anticholinergica, geneesmiddelen die nog steeds te vaak worden voorgeschreven bij de behandeling van extrapiramidale bijwerkingen.

Anticholinergica worden niet alleen gebruikt bij de behandeling van vroege acute extrapiramidale bijwerkingen van klassieke NL (parkinsonisme, dystonie), maar worden ook toegediend bij het begin van de behandeling om het eventuele optreden van extrapiramidale bijwerkingen op lange termijn te voorkomen (61). Anticholinergica zijn nuttig bij de behandeling van een acuut EPS, maar in de literatuur zijn geen aanwijzingen te vinden dat anticholinergica nuttig zouden kunnen zijn bij de profylaxe van iatrogene extrapiramidale bijwerkingen. De richtlijnen van de WGO (225) raden aan geen anticholinergica profylactisch te geven bij patiënten

die worden behandeld met antipsychotica. Profylactische toediening kan enkel gewettigd zijn in het begin van de behandeling, daarna moeten de anticholinergica worden stopgezet en moet hun nut opnieuw worden geëvalueerd (225). Zo (226,227) kunnen de bijwerkingen van anticholinergica en camouflage of verergering van de ontwikkeling van late dyskinesie (die irreversibel kan zijn) worden voorkomen. Belangrijker nog is dat anticholinergica de doeltreffendheid van antipsychotica kunnen verlagen: ze interfereren met de therapeutische effecten van antipsychotica. De bijsluiters van anticholinergica vermelden inderdaad wanen en verwardheid, psychotische symptomen (hallucinaties) en een risico op misbruik en afhankelijkheid in de lijst van bijwerkingen. De anticholinerge effecten (hallucinaties, wanen, misbruik, anti-EPS) zijn op meerdere niveaus tegengesteld aan de anti-D2-dopaminerge effecten (antipsychotisch, EPS) en lijken effecten op te wekken die vergelijkbaar zijn met een D2-prodopaminerg effect (psychose, misbruik). Daarom is het beter de dosering te verlagen of over te schakelen op een (ander) antipsychoticum van de tweede generatie. Patiënten die een polymedicatie krijgen, gebruiken significant meer anticholinergica dan patiënten die het ziekenhuis verlaten met een enkel antipsychoticum. Het risico op EPS stijgt als antipsychotica van de tweede generatie worden gecombineerd met klassieke NL, ook als die laatste in lage dosering worden voorgeschreven voor hun sedatieve eigenschappen (228).

Profylactisch gebruik van anticholinergica bij patiënten onder antipsychotica wordt niet aanbevolen. In de regel mogen die geneesmiddelen alleen worden voorgeschreven als aanvankelijk per vergissing een te hoge dosering van antipsychotica werd gegeven. Daarna zou men, in plaats van anticholinergica voor te schrijven, de dosering van het antipsychoticum moeten verlagen of het antipsychoticum moeten vervangen door een ander dat doorgaans minder extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakt.

7. Conclusie

1. Patiënten met psychotische stoornissen krijgen zeer vaak comedatie. De literatuur levert echter maar weinig wetenschappelijke argumenten om een dergelijke houding te

verdedigen. Van geen enkele comedatie is de doeltreffendheid echt bewezen. Bij gebrek aan voldoende betrouwbare gegevens kan geen beleidsplan worden aangeraden. We bevinden ons dus voor een paradox: comedatie bij AP is een praktijk die erg in zwang, maar wetenschappelijk niet gefundeerd is. Hoe leggen we dat uit? De clinicus ziet zich gesteld tegenover klinische studies waarin de comedatie per definitie wordt gereguleerd, terwijl er anderzijds nog te weinig terreinstudies zijn.

2. Het verschil tussen patiënten in klinische studies, die worden geselecteerd op tal van uitsluitingscriteria zoals de afwezigheid van comorbiditeit en dus minder comedatie krijgen, en de patiënten in de dagelijkse praktijk, die vaak comedatie krijgen en bepaalde comorbiditeiten vertonen, is toch opvallend. Klinische studies geven veel specifieke informatie over het geteste geneesmiddel, maar kunnen ons niet alle nuttige informatie geven. Terreinstudies daarentegen, die rekening houden met de mogelijke comedatie en gebaseerd zijn op klinische observaties, vertonen bij gebrek aan middelen vaak statistische tekortkomingen. Cohortes, die per definitie (te) veel variabelen omvatten, bereiken vaak niet de significante criteria. Die studies hebben dus niet de nodige kracht om een onduidelijk therapeutisch signaal te geven. AP van de tweede generatie binden zich structureel aan meerdere receptoren. Toevoeging van een geneesmiddel dat nog andere receptoren stimuleert of remt, leidt dan ook vaak tot problemen, maakt het metabolisme nog complexer en kan extra bijwerkingen veroorzaken. In geval van comedatie is het belangrijk de rol van de verschillende cytochrom P450-iso-enzymen te kennen. Zo kan tijdig worden geanticipeerd op medicamenteuze interacties. Dan zijn er nog de gevalbeschrijvingen, die in dit tijdperk van evidence based medicine nogal in diskrediet worden gebracht. Aanhangers van een empirische aanpak moeten evenwel weten dat de som van de effecten van twee geneesmiddelen niet per se overeenstemt met de som van hun individuele kenmerken.
3. Als er toch een polymedicatie wordt voorgeschreven, dient dat oordeelkundig te gebeuren. De polymedicatie moet bij voorkeur tijdelijk zijn en moet regelmatig worden herzien.
4. De meta-analyses geven aan dat we het syndroom moeten behandelen en niet de symptomen apart.

Opmerkingen

- * PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) is een instrument dat onlangs werd ontwikkeld voor evaluatie en follow-up van ambulante of in het ziekenhuis

opgenomen psychotische patiënten. Met de PECC kunnen de verschillende domeinen die relevant zijn voor de patiënt en voor een planning en evaluatie van de behandeling, precies en longitudinaal worden geëvalueerd.

Referenties

1. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):473-9.
2. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006391.
3. Citrome L, Goldberg JF, Stahl SM. Toward convergence in the medication treatment of bipolar disorder and schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):28-42.
4. Ananth J, Johnson KM, Levander EM, Harry JL. Diabetic ketoacidosis, neuroleptic malignant syndrome, and myocardial infarction in a patient taking risperidone and lithium carbonate. *J Clin Psychiatry* 2004;65(5):724.
5. 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.
6. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):218-24.
7. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68(4):604-10.
8. Micallef J, Fakra E, Blin O. Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):263-269.
9. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(6):305-13.
10. Kulhara P, Avasthi A, Chadda R, Chandiramani K, Mattoo SK, Kota SK, Joseph S. Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;154:207-11.
11. Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, Casey E. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 1988;145(12):1532-7.
12. Lam RW, Peters R, Sladen-Dew N, Altman S. A community-based clinic survey of antidepressant use in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43(5):513-6.
13. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(4):293-301.
14. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Prac-

- tice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd Ed). American Psychiatric Association.
15. Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatr Serv* 2000;51(5):634-8.
 16. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):984-9.
 17. Welch R, Snatser M. The economic impact, tolerability and effectiveness of long-acting risperidone. Poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Florence, Italy, November 6-8, 2005.
 18. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller del D, Patel JK, Tapp A, Keefe RS, Rosenheck RA. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57(8):1094-101.
 19. 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.
 20. Beauclair L, Lam A, McCormick J, Luong D, Camacho F. Impact of risperidone long-acting injectable on hospitalization and medication use in patients with schizophrenia. Poster presented at the 8th ISPOR congress Florence, nov 6-8, 2005.
 21. 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).
 22. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Traitement pharmacologique des patients schizophrènes hospitalisés en Belgique (2). *Neurone* 2003;8(9): 290-294.
 23. Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Psychotropic combination in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(11):855-61.
 24. Magliano L, Fiorillo A, Guarneri M, Marasco C, De Rosa C, Malangone C, Maj M; National Mental Health Project Working Group. Prescription of psychotropic drugs to patients with schizophrenia: an Italian national survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(7):513-22.
 25. Simon AE, Peter M, Hess L, Valterio C. Antipsychotic use in patients with schizophrenia treated in private psychiatry. *Swiss Med Wkly* 2005;135(7-8):109-15.
 26. 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):774-782.
 27. Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, Kurz M, Kurzhäler I, Walch T, Walpöth M, Fleischhacker WW. Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophr Res* 2005;77(1):25-34.
 28. Chong SA, Ravichandran N, Poon LY, Soo KL, Verma S. Reducing polypharmacy through the introduction of a treatment algorithm: use of a treatment algorithm on the impact on polypharmacy. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(7):457-60.
 29. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004;4(18).
 30. 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 2002.
 31. International Market Statistics (2006).
 32. De Hert M, van Winkel R, Wampers M, Kane J, van Os J, Peuskens J. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. *Schizophr Res* 2007;92(1-3):68-73.
 33. Novick D, Bousono M, Suarez D, Olivares JM, Montejó AL, Haro JM, Edgell ET, Ratcliffe M; SOHO Advisory Board. Use of concomitant medication with antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(6):972-82.
 34. Ballenger JC (1995). Benzodiazépines (pp. 215-230). In: Schatzberg AF & Nemeroff CB (Eds.). *The American psychiatric press textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Inc.
 35. Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) (2007). *Substances psychotropes. Statistiques pour 2006. Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques*. Nations Unies.
 36. Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) (2000). *Stupéfiants. Statistiques pour 1999. Evaluations des besoins du monde pour 2001*. Nations Unies.
 37. Naber D, Povey M, Mehnert A, Schreiner A, Jacobs A, on behalf of the e-STAR study group. One year follow-up data from the e-STAR database on hospitalisation and functioning in patients with schizophrenia who started with Risperidone Long-Acting Injectable (RLAI) in Germany. Poster presented at the Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland, 2006, February 4-10.
 38. Peuskens J, Olivares JM, Hustig H, Povey M, Jacobs A, Lam A, on behalf of the e-STAR study group. Reduced polypharmacy in patients enrolled in the electronic Schizophrenia Adherence Registry (e-STAR) and treated with Risperidone Long-Acting Injection (RLAI) for 6 months. Poster presented at the 15th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, March 17-21, 2007.
 39. Peuskens J, Van der Veken J, Diels J, Povey M, on behalf of the e-STAR study group. Improvements in illness severity, functioning and hospitalization in schizophrenic patients switched to risperidone long-acting injection (RLAI): 12-month interim report from Belgian patients enrolled in the electronic schizophrenia treatment adherence registry (e-STAR). Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 19th- 24th 2007, San Diego.
 40. 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.
 41. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
 42. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):712.
 43. 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.
 44. 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. *J Clin Psychiatry* 2003;64(10):1250-7.
 45. 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.
 46. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):763-71.
 47. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):681-90.
 48. Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):111-23.
 49. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):159-67.
 50. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(2):125-37.
 51. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):457-65.
 52. 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.
 53. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;42(4):233-46.

54. 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.
55. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30(1):95-105.
56. Paillère-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):130-133.
57. 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.
58. Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132(4):396-401.
59. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:18-22.
60. Puech A, Fleurot O, Rein W. Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(1):65-72.
61. Stahl S (2008). *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide: Revised and Updated Edition (Essential Psychopharmacology Series)*.
62. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR (2003). *Concise guide to drug interaction principles for medical practice (2nd Ed.)*. American Psychiatric Publishing, Inc.
63. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Mennella R, Esposito G, Pinto A, Maj M. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):708-10.
64. Heeringa M, Beurskens R, Schouten W, Verduijn MM. Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine. *Pharm World Sci* 1999;21(5):243-4.
65. Chang WH, Augustin B, Lane HY, ZumBrunnen T, Liu HC, Kazmi Y, Jann MW. In vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. *Psychopharmacol (Berl)*;1999: 145: 91-98.
66. Szegedi A, Anghelescu I, Wiesner J, Schlegel S, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Wetzel H. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(4):148-53.
67. Lammers CH, Deuschle M, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Heese C, Heuser I. Co-administration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients--clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(2):76-7.
68. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Harter S, Hiemke C. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(1):2-9.
69. DuMortier G, Lochu A, Colen de Melo P, Ghribi O, Roche-Rabreau D, DeGrassat K, Desce JM. Elevated clozapine plasma concentrations after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):738-9.
70. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(1):69-71.
71. Hiemke C, Weigmann H, Hartter S, Dahmen N, Wetzel H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(4):279-81.
72. Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994;16(4):368-74.
73. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-22.
74. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadjez J, Weigmann H, Hartter S, Modai I, Ritsner M, Silver H. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(5):502-6.
75. Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, Muller M, Hartter S, Hiemke C. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 2001;23(4):410-3.
76. de Jong J, Hoogenboom B, van Troostwijk LD, de Haan L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(2):219-20.
77. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(3):177-93.
78. Hori T, Makabe K, Nemoto K, Asada T. Hypersalivation induced by olanzapine with fluvoxamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(4):758-60. Epub 2006 Mar 6.
79. Kuo FJ, Lane HY, Chang WH. Extrapyrimalid symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):483-4.
80. Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordomg, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(6):213-7.
81. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M, Perucca E, Caputi AP. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3):141-5.
82. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry* 1994;151(1):123-5.
83. Kingsbury SJ, Puckett KM. Effects of fluoxetine on serum clozapine levels. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):473-4.
84. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordomg, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of risperidonee and 9-hydroxyrisperidonee during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit* 2001;23(3):223-7.
85. Spina E, Avenoso A, Scordomg, Ancione M, Madia A, Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidonee metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):419-23.
86. Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci* 1998;43(5):1082-5.
87. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidonee metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999;60(7):469-76.
88. Spina E, Scordomg, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17(5):517-38.
89. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidonee in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(6):527-32.
90. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996;153(6):820-2.
91. Gossen D, de Suray J-M, Vandenhende F, Onkelinx C, Gangji D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *AAPS PharmSci* 2002;4(2) article 11.
92. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Carreon D, Yeh C, Kallali A, Arvanitis LA; Pharmacokinetic Study Group. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):174-82.
93. D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Morgante L, Muscatello MR, Ancione M, Spina E. Effect of fluvoxamine on plasma risperidonee concentrations in patients with schizophrenia. *Pharmacol Res* 2005;52(6):497-501.
94. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Morgante L, Zoccali R, Ancione M, Madia A. Plasma risperidonee concentrations during combined treatment with sertraline. *Ther Drug Monit* 2004;26(4):386-90.
95. Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L, Wickham H, Murray R. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(1):19-21.
96. Avenoso A, Facciola G, Scordomg, Gitto C, Ferrante GD, Madia AG, Spina E. No effect of citalopram on plasma concentrations of clozapine, risperidonee and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Invest* 1998;16: 393-398.
97. Benazzi F. Gynecomastia with risperidonee-fluoxetine combination. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(1):41.
98. Bozikas V, Petrikis P, Karavatos A. Urinary retention caused after fluoxetine-risperidonee combination. *J Psychopharmacol* 2001;15(2):142-3.

99. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(1):26-8.
100. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordomg, Giacobello T, Madia AG, Perucca E. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000;22(4):481-5.
101. Ono S, Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui-Furukori N, Furukori H, de Vries R, Kaneko S. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162(1):50-4.
102. Olesen OV, Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 1999;21(1):87-90.
103. Linnet K, Olesen OV. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):512-7.
104. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(2):63-8.
105. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):518-26.
106. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(1):58-69.
107. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:65S-70S.
108. Greenblatt DJ, Patki KC, von Moltke LL, Shader RI. Drug interactions with grapefruit juice: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):357-9.
109. Lane HY, Jann MW, Chang YC, Chiu CC, Huang MC, Lee SH, Chang WH. Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *J Clin Psychiatry* 2001;62(10):812-7.
110. 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;8(5) Suppl.
111. Hare JT, Elliott DP. Grapefruit juice and potential drug interactions. *The Consultant Pharmacist* 2003;18(5): 466-472.
112. Hirsch E, Coune P, Thomas Y. Le pamplemousse et ses interactions médicamenteuses. Le rôle du pome-lo (Citrus X paradisi). *Neurologies* 2005;8: 98-102.
113. Yasui N, Kondo T, Suzuki A, Otani K, Mihara K, Furukori H, Kaneko S, Inoue Y. Lack of significant pharmacokinetic interaction between haloperidol and grapefruit juice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Mar;14(2):113-8.
114. Lane HY, Chiu CC, Kazmi Y, Desai H, Lam YW, Jann MW, Chang WH. Lack of CYP3A4 inhibition by grapefruit juice and ketoconazole upon clozapine administration in vivo. *Drug Metabol Drug Interact* 2001;18(3-4):263-78.
115. Vandel S, Netillard C, Perault MC, Bel AM. Plasma levels of clozapine and desmethylclozapine are unaffected by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):347-8.
116. Carpenter WT Jr. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophr Res* 2004;72(1):69-73.
117. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2005;80(1):85-97.
118. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr, Upadhyaya VH, West SA, McElroy SL. Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1996;168(1):68-71.
119. Kibel DA, Laffont I, Liddle PF. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:744-50.
120. Prosser ES, Csernansky JG, Kaplan J, Thiemann S, Becker TJ, Hollister LE. Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1987;175: 100-105.
121. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N, Torremans M. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58: 247-252.
122. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(7):784-8.
123. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). Echelle des syndromes positifs et négatifs (ESPN) manuel d'évaluation. Département de Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine Montefiore Medical Center, et Unité de Recherche sur la Schizophrénie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
124. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). Handleiding voor het scoren op de schaal voor positieve en negatieve syndromen (PANSS). Departement Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, en Onderzoeksgroep Schizofrenie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
125. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, HSSRISch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001;47(2-3):185-97.
126. Reine G, Bernard D, Auquier P, Le Fur B, Lançon C. [Psychometric properties of French version of the Calgary depression scale for schizophrenics (CDSS)] *Encephale*.2000;26(1):52-61.
127. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl* 1993;(22):39-44.
128. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002305.
129. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589-99.
130. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004;55(3):290-4.
131. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 177-186.
132. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, KSSRIShner CD, Johnson CG. Valproate for hostility in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):134.
133. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1212.
134. American Psychiatric Association (2002). Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (2nd Ed).
135. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Eds) (2006). Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide. London (UK): Informica Healthcare.
136. Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia--a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(2):150-4.
137. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111: 359-366.
138. Cohen WJ, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA* 1974;230(9):1283-7.
139. Marhold J, Zimanova J, Lachman M, Kral J, Vojtechovsky M. To the incompatibility of haloperidol with lithium salts. *Act Nerv Super (Praha)* 1974;16(3):199-200.
140. Loudon JB, Waring H. Toxic reactions to lithium and haloperidol. *Lancet* 1976;2(7994):1088.
141. Menes C, Burra P, Hoaken PC. Untoward effects following combined neuroleptic-lithium therapy. Cardiac arrhythmias and seizure. *Can J Psychiatry* 1980;25(7):573-6.
142. Mann SC, Greenstein RA, Eilers R. Early onset of severe dyskinesia following lithium-haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 1983;140(10):1385-6.
143. Addy RO, Foliart RH, Saran AS, Schubert DS. EEG observations during combined haloperidol-lithium treatment. *Biol Psychiatry* 1986;21(2):170-6.
144. Saran A, Addy O, Foliart RH, Schubert DS, Halaris A. Electroencephalographic changes and other indices of neurotoxicity with haloperidol-lithium therapy. *Neuropsychobiology* 1989;20(3):152-7.
145. Spring GK. Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1979;40(3):135-8.
146. Cantor CH. Encephalopathy with lithium and thioridazine in combination. *Med J Aust* 1986;144(3):164-5.

147. Byrne A, Zibin T, Chimich W, Hnatko G. Severe hypotension associated with combined lithium and chlorpromazine therapy: a case report and a review. *Can J Psychiatry* 1994;39(5):294-6.
148. Spring G, Frankel M. New data on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 1981;138(6):818-21.
149. Perenyi A, Szucs R, Frecska E. Tardive dyskinesia in patients receiving lithium maintenance therapy. *Biol Psychiatry* 1984;19(11):1573-8.
150. Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC, Chouinard G. A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57(1):22-8.
151. Normann C, Brandt C, Berger M, Walden J. Delirium and persistent dyskinesia induced by a lithium-neuroleptic interaction. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(5):201-4.
152. Gay C, Oli   JP. Lithium et alternatives    la lithioth  rapie. *Encycl M  d Chir (Elsevier Paris), Psychiatrie*, 37-860-D-10, 1999, 10 p.
153. Fuchs DC. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(9):1299-302.
154. Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994;36(5):338-40.
155. Blake LM, Marks RC, Luchins DJ. Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(4):297-9.
156. Moldavsky M, Stein D, Benatove R, Sirota P, Weizman A, Elizur A. Combined clozapine-lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 1996;18: 127.
157. Stefanowicz P. Preliminary results of treatment with clozapine and lithium carbonate for manic symptoms in schizoaffective psychosis. *Psychiatr Pol* 1990;24(1):27-30.
158. Pope HG Jr, Cole JO, Choras PT, Fulwiler CE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(8):493-5.
159. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6: 197-208.
160. Kosehasanogullari SG, Akdede B, Akvardar Y, Akan M, Tunca Z. Neuroleptic malignant syndrome caused by combination of risperidone and lithium in a patient with multiple medical comorbidities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(5):1147-8.
161. Boker H, Brandenberger M, Schopper C. Neurotoxicity related to lithium-risperidone combination treatment in a patient with schizoaffective disorder. *Psychiatr Prax* 2007;34(1):38-41. Epub 2006 Nov 15.
162. Bourgeois JA, Kahn DR. Neuroleptic malignant syndrome following administration of risperidone and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):315-7.
163. Swanson CL Jr, Price WA, McEvoy JP. Effects of concomitant risperidone and lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1995;152(7):1096.
164. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):139-42.
165. Ali S, Pearlman RL, Upadhyay A, Patel P. Neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and lithium: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):434-6.
166. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacotherapy* 2003;23(2):255-9.
167. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007;21(1):25-35.
168. Adityanjee. Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1995;152(4):648-9.
169. Blier P, Slater S, Measham T, Koch M, Wiviott G. Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3):137-40.
170. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):12-21.
171. Valevski A, Modai I, Lahav M, Weizman A. Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(1):63-5.
172. Lecompte D. Antipsychotische monotherapie in schizofrenie. *Neuron* 1997;2(8): 281-284.
173. Vanelle J-M, Amalric I. Schizophr  nies r  sistantes. Editions techniques –Encycl M  d Chir. (Paris-France), Psychiatrie, 37-295-E-30, 1994, 4 p.
174. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80: 250-259.
175. Yoshimura R, Shinkai K, Ueda N, Nakamura J. Valproic acid improves psychotic agitation without influencing plasma risperidone levels in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(1):9-13.
176. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2006;29(2):95-118.
177. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):432-4.
178. Nair P, Lippmann S. Is leukopenia associated with divalproex and/or quetiapine? *Psychosomatics* 2005;46(2):188-9.
179. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry* 1994;36(7):487-8.
180. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152(4):650.
181. Facciola G, Avenoso A, Scordomg, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E, Spina E. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):341-5.
182. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003;25(1):46-53.
183. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):432-4.
184. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(2):81-5.
185. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Malikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):89-93.
186. Gundurewa V, Beckmann H, Zimmer R, Ruther E. Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1980;30: 1212-1213.
187. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillsdale J Clin Psychiatry* 1989;11(2):199-207.
188. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D, Molloy M. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):21-6.
189. Altamura AC, Basile R, Mauri M, Cazzullo CL. Le valpromide dans le traitement d'etats psychotiques aigus: une   tude clinique ouverte. *Acta Psychiatr Belg* 1986;86: 297-304.
190. Linnoila M, Viukari M, Kietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1976;129:114-9.
191. Ichikawa J, Chung YC, Dai J, Meltzer HY. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Res* 2005;1052(1):56-62.
192. Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(1):45-8.
193. Citrome L, Shope CB, Nolan KA, Czobor P, Volavka J. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(6):356-62.
194. Chong SA, Tan CH, Lee EL, Liow PH. Augmentation of risperidone with valproic acid. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8):430.
195. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004;70(1):33-7.
196. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):182-92.
197. Boylan LS, Labovitz DL. Unbalanced statistical analysis of combined divalproex and antipsychotic therapy for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(3):636;author reply 637-8.
198. Eilers R. Antihostility effects of adjunctive divalproex. *Psychiatr Serv* 2004;55(9):1068;author reply 1068-9.

199. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
200. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Mico U, D'Amico G, Perucca E. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit* 2006;28(5):599-602.
201. Sidhu J, Job S, Bullman J, Francis E, Abbott R, Ascher J, Theis JG. Pharmacokinetics and tolerability of lamotrigine and olanzapine coadministered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(4):420-6.
202. Jann MW, Hon YY, Shamsi SA, Zheng J, Awad EA, Spratlin V. Lack of pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26(5):627-33.
203. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, Benadhira R, Degrasat K, Glikman J, Januel D. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.
204. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
205. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):950.
206. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
207. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
208. Thomas R, Howe V, Foister K, Keks N. Adjunctive lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(1):125-7.
209. Chan YC, Miller KM, Shaheen N, Votolato NA, Hankins MB. Worsening of psychotic symptoms in schizophrenia with addition of lamotrigine: a case report. *Schizophr Res* 2005;78(2-3):343-5.
210. Stuve W, Wessels A, Timmerman L. Remission of positive symptomatology of a schizophrenic psychosis after withdrawing lamotrigine: a case report. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):59-61.
211. Hollister LE, Muller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader RI. Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6 Suppl 1):1S-169S.
212. Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorca PM, Lôo H, Baylé F. [Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature]. *Encephale* 2006;32(6 Pt 1):1003-10.
213. Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):714-26.
214. Bougerol T, Lançon C, Llorca PM. Anxiolytiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie*, 37-860-B-50, 1997, 17p.
215. Llorca PM, Wolf MA, Estorges JP. The use of benzodiazepines in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 1991;6: 217-222.
216. Borentain S, Millet B, Olie JP. Cardiac risk at the onset of treatment in patients treated with benzodiazepines and clozapine. *Eur Psychiatry* 2002;17(7):419-20.
217. Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med Special Report* 2001 (May): 1-90.
218. Dubois V. Nouvelles conceptions dans l'abord thérapeutique de l'agitation psychotique. *Neurone* 2005;10(3), Suppl.
219. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, Zimbroff D. Novel therapies for treating acute agitation. *J Emerg Med*. 2004 Nov;27(4 Suppl):S13-8.
220. Bushe CJ, Taylor M, Mathew M. Intramuscular Olanzapine - a UK case series of early cases. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:11.
221. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005;11 Suppl 1:5-108;quiz 110-2.
222. Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003079.
223. McGrath JJ, Soares KV. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000205. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD000205.
224. Horiguchi J, Nishimatsu O. Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(3):733-9.
225. Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, Coppen AJ et al. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment: a consensus statement. *Br J Psychiatry* 1990;156: 412.
226. Floris M, Pitchot W, Souery D, Staner L, Zdanowicz N. La catatonie revisitée. *Acta Psychiatr Belg*.
227. 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.

The work of the Belgian Discussion Board on Anti-Psychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag

