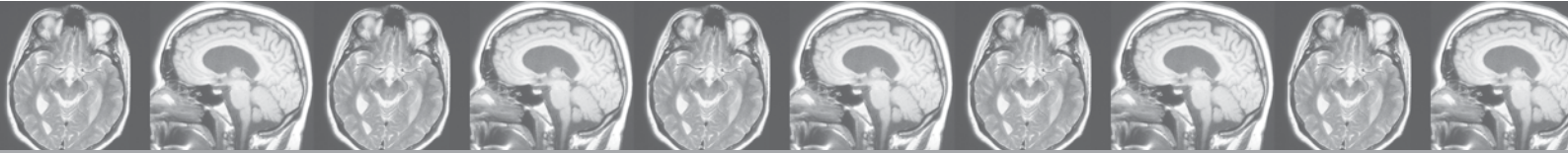


Modulatie van een antipsychotische behandeling bij schizofrenie: waarom, wanneer, hoe?

L. Mallet, A. Masson, A. De Nayer, O. Pirson, B. Gillain, B. Delatte, M. Desseilles, M.A. Domken,
E. Stillemans, J. Detraux.



1.	Inleiding	4
2.	Dosisresponscurve van een antipsychotische behandeling	4
2.1.	Klinische benadering	4
2.2.	Farmacologische benadering	5
3.	Dosisbijwerkingencurve van een antipsychotische behandeling	7
4.	Dosering van antipsychoticum en halfwaardetijd	9
4.1.	Orale vormen	9
4.2.	Parenterale vormen met verlengde afgifte	9
5.	Dosering van een antipsychoticum in de acute fase	11
5.1.	Snelle neuroleptisatie	11
5.2.	Geleidelijke titratie van de antipsychotische behandeling	11
5.3.	Antipsychotica in de acute fase, dosering en adjuvante behandelingen	11
5.4.	Antipsychotica in de acute fase, dosering en sedatie	12
6.	Ontoereikende respons op antipsychotica, dosering, intreding van de respons	12
7.	Modulatie van de dosis van een antipsychoticum in de onderhoudsfase	13
7.1.	Modulatie van de dosis van een antipsychoticum in de onderhoudsfase: de dosis verlagen of behouden om recidief te voorkomen?	13
7.2.	Optimaal afbouwtempo van de dosis in de onderhoudsfase	15
7.3.	Dosis van een antipsychoticum en onderhoudsfase: de klinische praktijk	16
8.	Specifieke redenen die een modulatie van de dosis van een antipsychoticum rechtvaardigen	17
8.1.	Comedicatie	17
8.2.	Roken	17
9.	Bespreking	17
10.	Conclusie: voorstellen voor een eventuele modulatie van de antipsychotische behandeling	18

1. Inleiding

Dosering is een belangrijke variabele in de optimalisatie van het effect van antipsychotica (AP) (1). Verschillende decennia na de introductie van AP is de optimale dosering ervan tijdens de verschillende behandelingsfasen ('acute fase', 'stabilisatiefase' en 'stabiele fase', de twee laatste worden soms samengebracht onder de term 'onderhoudsfase') (2, 3) echter nog steeds niet precies bepaald (4). Ondanks de vooruitgang die is geboekt in het klinisch onderzoek blijven er nog veel schaduwzones.

Naast de onzekerheden van het onderzoek in dit gebied, zijn er nog de inter-individuele verschillen in de biologische beschikbaarheid van een product en/of de dosisresponscurves en de dosisbijwerkingencurves (de respons op een bepaalde dosis lijkt aanzienlijk te verschillen van patiënt tot patiënt, en dat zowel wat de werkzaamheid als de bijwerkingen betreft). De extrapolatie van de beschikbare gegevens naar de specifieke klinische situatie van een individu blijkt dan ook complex te zijn (5). Bovendien kan de optimale dosis in de loop van de ziekte evolueren en moet de farmacologische behandeling noodzakelijkerwijze constant opnieuw worden geëvalueerd en in vraag worden gesteld (6).

Wat zijn mogelijke redenen voor een dosisaanpassing? Er zijn er veel. Bijvoorbeeld: een suboptimaal effect, bijwerkingen, comedatie, roken, remissie...

Wij stellen voor de belangrijkste wetenschappelijke gegevens te onderzoeken, evenals de klinische en farmacologische factoren die, naast andere factoren, een modulatie van de dosering van een antipsychoticum kunnen rechtvaardigen.

De adequate dosis van een antipsychoticum bepalen, is een dagelijkse uitdaging voor de psychiater, die wordt geconfronteerd met gefragmenteerde literatuurgegevens.

2. Dosisresponscurve van een anti-psychotische behandeling

2.1. Klinische benadering

Het verstandige gebruik van om het even welk geneesmiddel berust op inzicht in de dosisresponscurve van dit middel.

In de literatuur worden minstens drie curvemodellen voor antipsychotica voorgesteld (zie **Figuur 1**):

- a) een dosisresponscurve van het lineaire type;
- b) een klokvormige dosisresponscurve, die de basis vormt van het concept 'therapeutisch venster';
- c) een sigmoïdale dosisresponscurve met een plateau (of horizontale asymptoot), gedefinieerd door twee waarden: de 'ED 50' of mediane effectieve dosis, en de 'ED 85-ED 95' of bijna maximale effectieve dosis.

2.1.1. Dosisresponscurve van het lineaire type (Figuur 1, curve A)

Diverse auteurs hebben dosisequivalentietabellen voor de verschillende AP voorgesteld. De meest bekende referenties, gebaseerd op het advies van experts volgens enquêtes, zijn Kane et al. (8), Buckley et al. (9), Simpson et al. (10), en Gardner et al. (11) (zie **Tabel 1**). De verschillende methodologieën die worden gebruikt om dosisequivalenties te bepalen, suggereren impliciet een dosisresponscurve van het lineaire type. Onderzoek heeft echter uitgewezen dat het paradigma van een lineair dosisresponsverband niet is aangepast voor de grote meerderheid, of zelfs alle AP (7).

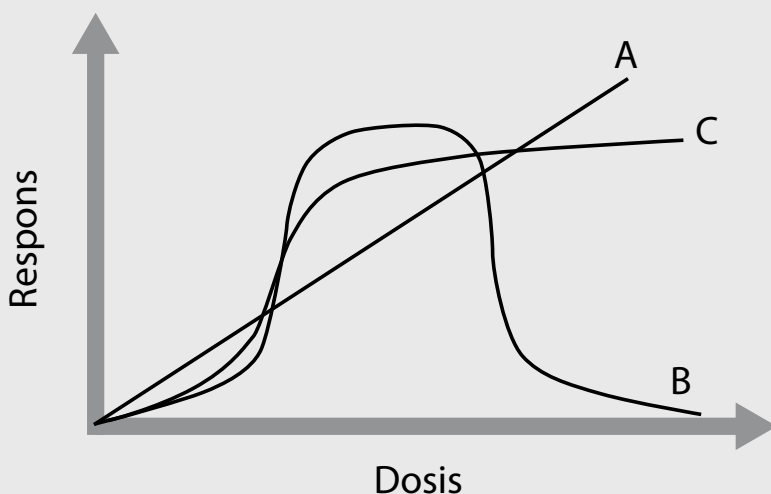
2.1.2. Klokvormige dosisresponscurve (13, 14) (Figuur 1, curve B)

Dit model stelt dat te lage of te hoge doses van een antipsychoticum een minder goed therapeutisch resultaat geven dan gemiddelde doses. Een hogere dosis kan de werkzaamheid (*efficacy*) van de antipsychotische behandeling verstoren of maskeren door de ontwikkeling van dosisafhankelijke bijwerkingen (bijvoorbeeld extrapyramidale symptomen, sedatie of 'zombificatie' van de patiënt) ('*neuroleptic-induced deficiency syndrome*') (= *effectiveness/doeltreffendheid, effectiviteit of het globale effect van het geneesmiddel op de gezondheid*). Dit model heeft de verdienste dat het de aandacht vestigt op bepaalde dosisafhankelijke valkuilen gerelateerd aan het gebruik van AP (5).

2.1.3. Dosisresponscurve van het sigmoïdale type (Figuur 1, curve C en Figuur 2)

Davis en Chen (7) stellen voor om de dosisresponscurve te beschrijven als een sigmoïde functie met als beschrijvende parameters de 'ED 50' en de 'ED 85-ED 95' (**Figuur 2**). De term ED wordt in het Engels gebruikt als afkorting voor '*Equivalent Dose*' of '*Equivalente Dosis*'. De 'ED 50', mediane effectieve dosis, is de dosis van het product die 50% van de klinische respons biedt, of die 50% van de responders tot de gedefinieerde klinische respons brengt. De 'ED 85-ED 95', bijna maximale effectieve dosis ('*near-maximal effective dose*'), is de dosis van het product die 85 tot 95% van de klinische respons biedt, of die 85 tot 95% van de responders tot de gedefinieerde klinische respons brengt. Volgens Davis

Figuur 1: Dosisresponscurves (naar 7).



Tabel 1: Equivalente dosis (mg/dag) van SGA's en haloperidol voor orale toediening volgens het advies van experts, met gebruik van chloorpromazine 100mg/dag, olanzapine 20mg/dag of risperidon 4mg/dag als comparators (8-12).

Antipsychoticum	Kane et al. (2003) Equivalente dosis (mg/dag) van AP met risperidon 4mg/dag als comparator (n = 49, consensus 90%)	Buckley et al. (2005) Equivalente dosis (mg/dag) van AP met risperidon 4mg/dag als comparator (n = 238, consensus 41-51%)	Simpson et al. (2006) Equivalente dosis (mg/dag) van AP met risperidon 4mg/dag als comparator	Gardner et al. (2010) Equivalente dosis (mg/dag) van AP met olanzapine 20mg/dag als comparator (n = 43, consensus 83%)	Patel et al. (2013) Equivalente dosis (mg/dag) van AP met chloorpromazine 100mg/dag als comparator
Amisulpride	-	-	-	700	-
Aripiprazol	15	15 (41%)	-	30	7,5
Asenapine	-	-	-	-	-
Clozapine	350	-	-	400	-
Haloperidol	7,5	-	10	10	2
Olanzapine	15	15 (42%)	15	20	5
Paliperidon	-	-	-	9	-
Quetiapine	450	600 (51%)	600	750	75
Risperidon	4	4	4	6	2
Sertindol	-	-	-	20	-
Sulpiride	-	-	-	800	-

SGA: Antipsychotica van de tweede generatie

en Chen is deze curve van toepassing op talrijke AP. Verschillende reviews en studies (15-17) leverden resultaten op die vergelijkbaar waren met die van Davis en Chen (7).

Op basis van deze dosisresponscurve kunnen twee andere belangrijke parameters worden bepaald (18):

- de drempeldosis of dosis waarbij een effect verschijnt;
- de dosis waarbij het maximale effect wordt bereikt.

Tussen deze twee uitersten liggen de werkzame doses: vanaf de drempeldosis tot de dosis die het maximale effect geeft, is er – voor elke dosisverhoging – een toename van het farmacologische effect. Hoe steiler de helling is, hoe meer een lichte dosisverhoging aanleiding geeft tot een sterke toename van het effect. Voor doses hoger dan de dosis die het maximale effect geeft, is het effectplateau bereikt: een verhoging van de dosis geeft doorgaans geen aanleiding tot een toename van het farmacologische effect en is dus zelden gerechtvaardigd, temeer omdat ze de patiënt blootstelt aan het optreden of verergeren van dosisaf-

hankelijke bijwerkingen (18).

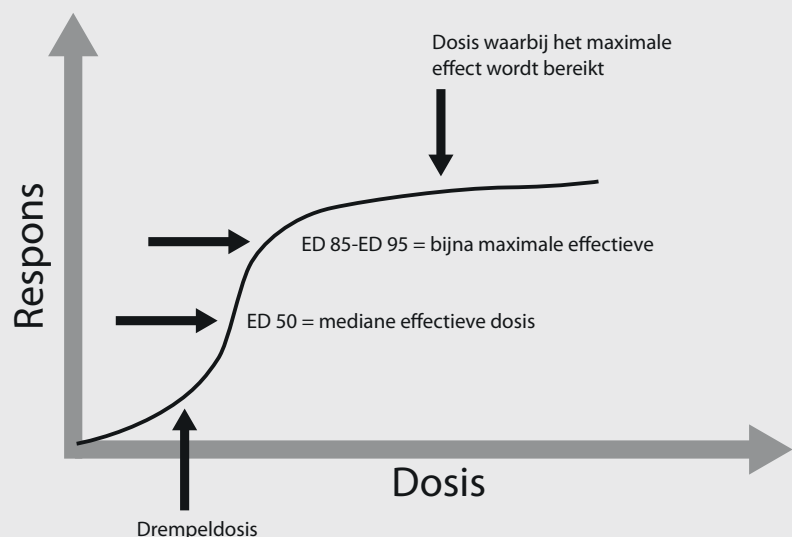
Naast het nut van dit model in de klinische praktijk, benadrukken we het belang ervan in de interpretatie van gerandomiseerde, gecontroleerde non-inferioriteitsstudies. Dit heeft mogelijk bijgedragen aan de nog steeds niet afgesloten polemiek over het nut van antipsy-

chotica van de tweede generatie (SGA) ten opzichte van klassieke neuroleptica (NL) (14, 19).

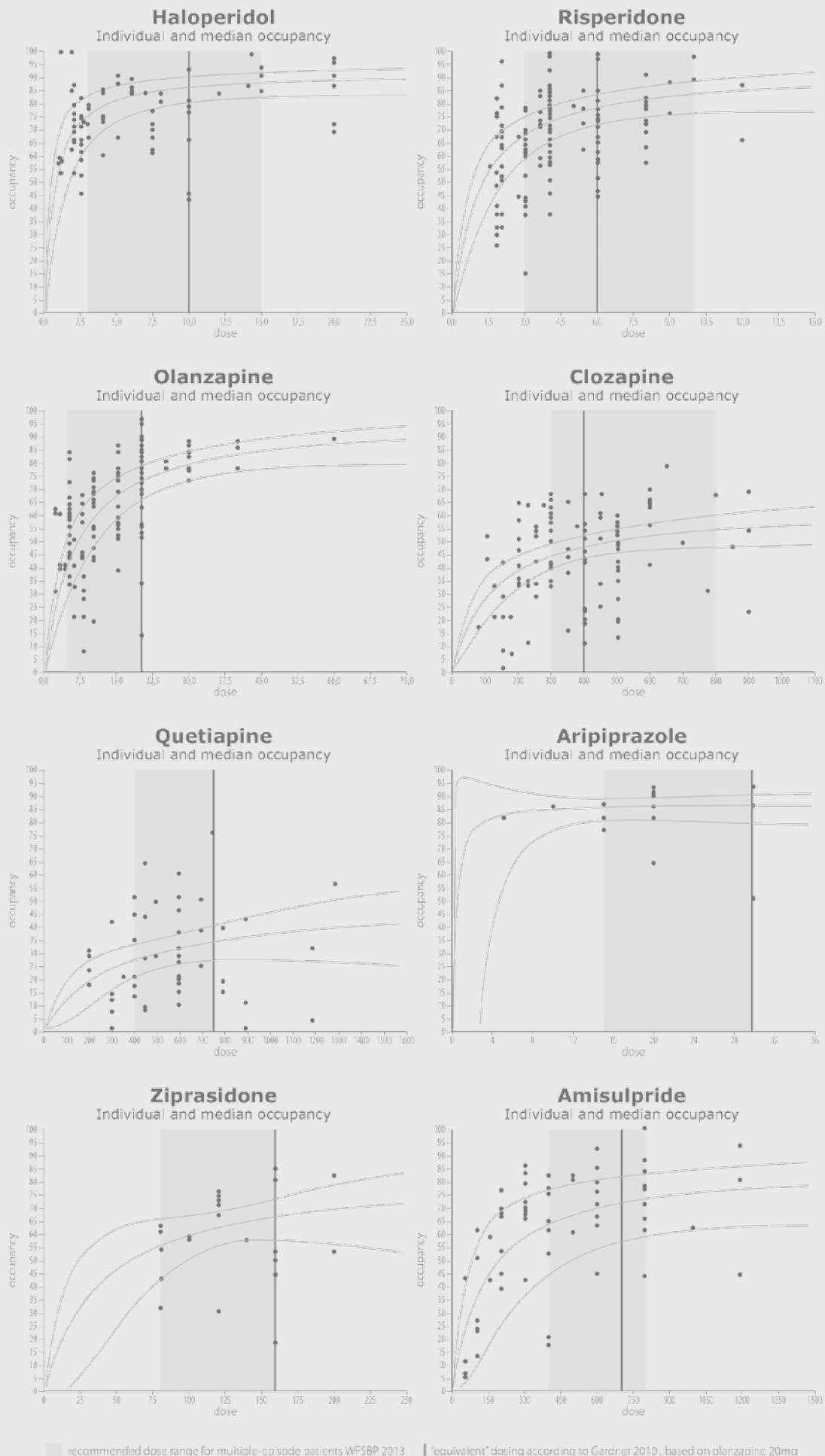
2.2. Farmacologische benadering

Kapur en Seeman (20) stelden een dosis-bezettingcurve van de D2-receptoren

Figuur 2: Dosisresponscurves: sigmoïdaal met een plateau (naar 7).



Figuur 3: Bezetting van de D2-receptoren van het striatum op positronemissietomografie (PET) (naar 22).



Onderzoek naar de dosisresponscurve is onontbeerlijk om het verband te bepalen tussen dosering en therapeutisch effect (en bijwerkingen) van een antipsychoticum. Hoewel de dosisresponscurve van het lineaire type een nuttig concept is, blijkt ze weinig bruikbaar in de praktijk. De dosisresponscurve van het sigmoïdale type weerspiegelt het effect op de kernsymptomen. De klokvormige dosisresponscurve weerspiegelt het algemene effect, dat wordt waargenomen bij de patiënten als geheel.

voor, die een antagonisme van ongeveer 60% van de D2-receptoren veronderstelt om een antipsychotische respons te verkrijgen, en van ongeveer 80% van de D2-receptoren om extrapyramidale symptomen te veroorzaken. Deze curve is recent bevestigd door een meta-analyse van Lako et al. (21) voor 8 AP (haloperidol, risperidon, olanzapine, clozapine, quetiapine, aripiprazol, ziprasidon en amisulpride) (Figuur 3). Merk op dat clozapine en quetiapine ontsnappen aan de regel van 60%.

Uchida et al. (22) toonden aan dat de bezettingsgraad van de striatale D2-receptoren is gecorreleerd met de plasmaconcentratie van een antipsychoticum, volgens hetzelfde type curve als voorgesteld door Kapur en Seeman (20). Deze onderzoekers stelden dan ook voor om vaker de plasmaconcentraties te gebruiken om de bezettingsgraad van de receptoren weer te geven. Op die manier zouden we kunnen beschikken over objectieve parameters voor het bepalen van de effectieve doses bij een individu. Het zou vooral ook nuttig kunnen zijn als de techniek van de 'neuroleptische drempel' of 'extrapyramidale symptoomdrempel' (ESD) niet van toepassing is, onder meer voor SGA zoals quetiapine en clozapine. Volgens deze onderzoekers zijn de plasmaconcentraties die overeenstemmen met het therapeutisch venster (60%-78% D2-blokkering) 10,5-38,2ng/ml voor risperidon, 13,9-43,6ng/

ml voor olanzapine en 0,8-4,2ng/ml voor haloperidol. De extrapyramidale symptomen verschijnen voorbij dit therapeutisch venster (22). Sparshatt et al. (23) vonden een verband tussen de bezettingsgraad van de D2-receptoren en de plasmaconcentratie van het antipsychoticum voor amisulpride. Hun onderzoek toonde aan dat een plasmaconcentratie van 200ng/ml overeenstemt met een bezettingsgraad van de striatale D2-receptoren van 65%.

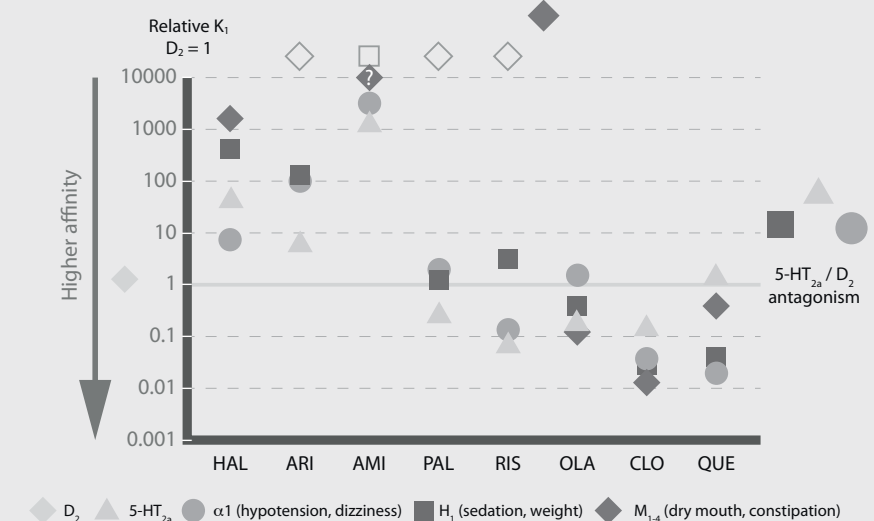
3. Dosisbijwerkingencurve van een antipsychotische behandeling

De bijwerkingen van AP zijn heel uiteenlopend. Sommige zijn – in uiteenlopende graden – duidelijk dosisafhankelijk (bv. extrapyramidale symptomen, constipatie, sedatie). Andere zijn dat nauwelijks of manifesteren zich op een idiosyncratische manier (bv. levercomplicaties met chloorpromazine, agranulocytose met clozapine...). De metabole bijwerkingen lijken dan weer dosisafhankelijk te zijn voor clozapine en olanzapine, maar niet voor aripiprazol, amisulpride, quetiapine en sertindol (3, 25-38). Het dosisafhankelijke karakter van een bijwerking van een antipsychoticum kan in zekere mate worden afgeleid uit het verband tussen de affiniteit ervan voor de receptor(en) die betrokken is (zijn)

Farmacologische studies, waarin verbanden werden aangetoond tussen de plasmaconcentraties (en/of de doses) van antipsychotica en hun vermogen tot antagonisme van de D2-receptoren, geven indicaties omtrent de nuttige doses van deze producten, en lijken de klinische studies waarover we beschikken te bevestigen. Ze suggereren voor de meeste antipsychotica (met uitzondering van aripiprazol) (24) ook een sigmoïdale dosisresponscurve gevolgd door een plateau.

bij deze bijwerking, en zijn affiniteit – teruggebracht tot 1 – voor de D2-receptor, de belangrijkste doelreceptor om een antipsychotisch effect te verkrijgen. Als de affiniteit van het middel voor een receptor die verantwoordelijk is voor een bijwerking superieur is aan zijn affiniteit voor de D2-receptor, zal dit middel eerst deze receptoren verzadigen, alvorens de D2-receptoren te verzadigen (Figuur 4). Er is dan ook weinig kans dat een dosisverlaging van het middel de bijwerking kan controleren zonder de antipsychoti-

Figuur 4: Affiniteit van antipsychotica voor de receptoren en bijwerkingen (naar 39).



K₁ = concentration of drug required to bind to 50% of the receptors in vitro (i.e. lower number equals stronger receptor affinity/binding). ARI: aripiprazole; AMI: amisulpride; HAL: haloperidol; PAL: paliperidone; RIS: risperidone; OLA: olanzapine; CLO: clozapine; QUE: quetiapine

Adapted from Deleon, Clinical Therapeutics, 26(5), 2004 and Correll, Eur Psychiatry, 25(Suppl 2), 2010

Tabel 2a: Waarden van de halfwaardetijden van SGA en NL (orale vorm) (5, 15, 23, 39, 41-56).

Antipsychoticum	Half-waarde-tijd (uren)	Referenties	Tmax (piek-plasma-concentraties) (uur)	Referenties	Interval tussen de toedieningen bij progressieve dosisverhoging (dagen)
Risperidon	2-3/22-24*	(Correll, 2010; Preskorn, 2012; insert leaflet Risperdal®; samenvatting van de productkenmerken 07/2014; persoonlijke mededeling van Janssen Beerse)	1-2	(Samenvatting van de productkenmerken 07/2014)	7 (maar een grote variabiliteit) (Sheehan et al., 2012) 5-7 (Correll, 2010)
Quetiapine IR	6 6-7 7	(Preskorn, 2012; insert leaflet Seroquel®) (Correll, 2010) (Samenvatting van de productkenmerken 09/2013)	1,5	(http://www.drugs.com/ppa/quetiapine-fumarate.html , datum van laatste raadpleging van de site: 01/12/2014)	3 (maar een grote variabiliteit) (Sheehan et al., 2012)
Clozapine	12	(Correll, 2010; Preskorn, 2012; insert leaflet Clozaril®; samenvatting van de productkenmerken 01/2014)	2,1	(Samenvatting van de productkenmerken 01/2014)	5-7(Correll, 2010)
Amisulpride	12	(Sparshatt et al., 2009; Correll, 2010; insert leaflet Solian®; samenvatting van de productkenmerken 09/2013)	Twee absorptie-pieken 1 en 3 tot 4	(Samenvatting van de productkenmerken 10/2010)	5-7
Haloperidol	20-24 24 25,6	(Correll, 2010) (Insert leaflet Haldol®; samenvatting van de productkenmerken 05/2011) (Sheehan et al., 2012)	2-6	(Samenvatting van de productkenmerken 05/2011)	7 (Sheehan et al., 2012) 5-7 (Correll, 2010)
Zuclopenthixol	20	(Insert leaflet Clopixol®; samenvatting van de productkenmerken 03/2012)	4	(https://www.farmacotherapeutisch-kompas.nl/Preparaatteksten/Z/zuclopenthixol.asp https://www.farmacotherapeutisch-kompas.nl/Preparaatteksten/Z/zuclopenthixol.asp , datum van laatste raadpleging van de site: 01/12/2014)	5-7
Paliperidon ER	18 21/30* 23	(Preskorn, 2012) (Correll, 2010) (Sheehan et al., 2012) (Insert leaflet Invega®; samenvatting van de productkenmerken 03/2012)	24	(Samenvatting van de productkenmerken 05/2014)	5-7 (Correll, 2010)
Asenapine	24	(Preskorn, 2012; Citrome, 2013; insert leaflet Sycrest®; samenvatting van de productkenmerken, datum niet vermeld)	0,5-1,5	(Bijsluiters van het product, datum van de laatste raadpleging van de site: 01/12/2014)	5-7 (Correll, 2010)
Quetiapine XR	24	(Correll, 2010)	6	(http://www.drugs.com/ppa/quetiapine-fumarate.html , datum van laatste raadpleging van de site: 01/12/2014)	
Olanzapine	30 33 32-33	(Correll, 2010; Preskorn, 2012; Sheehan et al., 2012; insert leaflet Zyprexa®) (Bishara et al., 2013) (Samenvatting van de productkenmerken, datum niet vermeld)	5-8	(Bijsluiters van het product, datum van de laatste raadpleging van de site: 01/12/2014)	7 (Sheehan et al., 2012) 5-7(Correll, 2010)
Sertindol	53-102 48-96 72	(Correll, 2010) (Insert leaflet Serdolect®) (Samenvatting van de productkenmerken, 03/2014)	10	(Samenvatting van de productkenmerken, 03/2014)	10-14 (Correll, 2010)
Aripiprazol	50-72 75/146*	(Correll, 2010) (Preskorn, 2012; insert leaflet Abilify®; samenvatting van de productkenmerken, 03/2014)	3-5	(Samenvatting van de productkenmerken, 03/2014)	7 (Sheehan et al., 2012) 10-14 of vroeger (Correll, 2010)

* halfwaardetijd voor snelle metaboliseerders (normaal)/trage metaboliseerders voor het enzym CYP2D6

sche doeltreffendheid in gevaar te brengen (39).

4. Dosering van antipsychotica en halfwaardetijd

4.1. Orale vormen

De dosisaanpassing van een antipsychoticum is afhankelijk van uiteenlopende variabelen, waaronder de halfwaardetijd van het middel. Deze laatste bepaalt enerzijds het aantal dagelijkse innamen en anderzijds de tijd die nodig is om evenwichtige (*steady-state*) concentraties te verkrijgen (meestal bereikt na 5 halfwaardetijden) (39), en dus, voor de orale vormen, tevens de tijd die verstrijkt tussen elke aanpassing van de behandeling. Aripiprazol en sertindol zijn de SGA met de langste halfwaardetijd, namelijk 75-146 uur voor aripiprazol en 53-102 uur voor sertindol. Dat betekent dat de *steady-state* met deze SGA pas na 2 weken wordt bereikt (5 halfwaardetijden om de *steady-state* te bereiken x 75-146 uur = 375-730 uur, of 15-30 dagen voor aripiprazol; 5 halfwaardetijden om de *steady-state* te bereiken x 53-102 uur = 265-510 uur, of 11-21 dagen voor sertindol) (40). Met aripiprazol en sertindol moeten 10-14 dagen verstrijken tussen

elke modulatie van de dosis. AP met een duidelijk kortere halfwaardetijd (7-12 uur), zoals quetiapine, komen veel sneller tot *steady-state* [5 halfwaardetijden om *steady-state* te bereiken x 7-12 uur = 35-60 uur of 1-2 dag(en)]. Bij deze AP kunnen we de dosis dus sneller aanpassen (39). De waarden voor de halfwaardetijden van de voornaamste SGA en NL (orale vorm) vindt u in **tabel 2a**.

Voor de orale vormen van AP is het voornaamste bepalende kenmerk voor de farmacokinetiek de halfwaardetijd van het product.

Deze tabel toont aan dat de eliminatie-halfwaardetijd aanzienlijk verschilt van middel tot middel. De instelling van een antipsychoticum met een lange halfwaardetijd blijkt complexer te zijn in situaties die een relatief snelle respons vergen en vereist tevens een grote progressiviteit in geval van overschakeling, in het bijzonder als het eerste antipsychoticum een korte halfwaardetijd heeft

(39). De langere halfwaardetijd heeft dan weer het voordeel van een betere farmacokinetische stabiliteit als de patiënt zijn medicatie vergeet in te nemen. Vergeet de patiënt daarentegen één of twee dosissen van een antipsychoticum met een korte halfwaardetijd, dan kunnen de symptomen verergeren (39, 57).

4.2. Parenterale vormen met verlengde afgifte

De parenterale vormen van AP met verlengde afgifte bieden, vergeleken met de orale vormen, het voordeel dat de serumconcentraties van het actieve bestanddeel minder schommelen, dat het geneesmiddel continu wordt afgegeven en dat er meer zekerheid bestaat over de therapietrouw (58). Door de afname van de dagelijkse schommelingen in de plasmaconcentraties, maakt dit type product het mogelijk om de effectiviteit en de klinische tolerantie te verbeteren (59), en om plotse dalingen van de concentraties op het einde van de dosis te vermijden (60). Bovendien werden de voordelen van injecteerbare vormen van AP met verlengde afgifte aangetoond bij patiënten met schizofrenie (61, 62) of bipolaire stoornis (63), evenals bij patiënten met een eerste episode (64-66) of dubbele

Tabel 2b: Waarden van de halfwaardetijden van SGA en NL (39, 43, 71-78).

Antipsychoticum	Halfwaardetijd (dagen)	Referenties	Tmax (dagen)	Referenties
Langwerkend risperidon	4-6*	(Gefvert et al., 2005; Sheehan et al., 2012; insert leaflet Risperdal Consta®)	32	(Persoonlijke mededeling Janssen Beerse)
Haloperidol decanoaat	21	(Sheehan et al., 2012; insert leaflet Haldol decanoas®; samenvatting van de productkenmerken, 02/2014)	1 (meestal) ≤ 7 (altijd)	(Samenvatting van de productkenmerken, 02/2014)
Bromperidol decanoaat	25	(Insert leaflet Impromen decanoas®; samenvatting van de productkenmerken, 07/2014)	≤ 6	(Samenvatting van de productkenmerken, 07/2014)
Olanzapine pamoaat	30	(Heres et al., 2014; Sheehan et al., 2012; insert leaflet Zypadhera®)	4	(Sheehan et al., 2012)
Paliperidon palmitaat	25-49	(Sheehan et al., 2012; insert leaflet Xeplion®)	13	(http://www.drugs.com/ppa/paliperidone.html ; Sheehan et al., 2012)

* halfwaardetijd na een *steady-state* situatie (4-5 weken na laatste injectie)

diagnose (67) door tal van gecontroleerde (68) of naturalistische (69) studies. Deze studies toonden aan dat het gebruik van deze vormen de recidieven, evenals de frequentie en de duur van hospitalisaties (70) verminderde en, in vergelijking met de orale vormen, ook aangetoonde voordelen bood op het vlak van efficiëntie en tolerantie.

De waarden voor de halfwaardetijden van de voornaamste SGA en NL (parenterale vorm met verlengde afgifte) vindt u in **tabel 2b**. Voor de vormen met verlengde afgifte is de integratie van de halfwaardetijden in een rationeel klinisch gebruik echter niet zo eenvoudig als voor de orale vormen. De Tmax van de orale vormen wordt geteld in uren; de Tmax van de parenterale vormen met verlengde afgifte in dagen of weken. Dit weerspiegelt de min of meer verlengde en geleidelijke, of zelfs uitgestelde afgifte (o.a. risperidon met langdurige werking) van het product in het lichaam.

Voor langwerkende AP bestaan er eveneens verschillen in halfwaardetijd, maar de implicaties daarvan zijn anders dan die voor de orale vormen.

In de eerste plaats lijkt het niet nuttig om de dosis aan te passen voor het moment van de volgende voorziene toediening. Ten tweede – en zoals voor de orale pro-

ducten – installeert een *steady-state* situatie zich pas na meerdere toedieningen. Vergeten we echter niet dat *steady-state* slechts een virtuele stabiliteit is, die aangeeft dat het gemiddelde tussen pieken en dalen van het profiel van de bloedconcentraties een horizontale lijn is. De piek is aanwezig na enkele dagen, de rest van de periode van activiteit wordt weergegeven door een geleidelijke afname.

In het begin van de behandeling wordt de maximale gemiddelde bloedconcentratie pas bereikt na 4-5 toedieningen. In het geval van paliperidonpalmitaat wordt dit geleidelijke effect geneutraliseerd door het gebruik van het initiatieschema. Als zich bijwerkingen voordoen waarvan kan worden verondersteld dat ze dosisafhankelijk zijn, is het verstandig om de volgende dosis te verlagen. In geval van ernstige inadequate effectiviteit is het verstandig om de dosis te verhogen. Maar als dit gebrek aan effectiviteit slechts relatief is, kan worden overwogen om de *steady-state* situatie af te wachten.

Zodra de *steady-state* is bereikt, zijn er twee manieren om het farmacokinetische profiel te manipuleren: de dosis als dusdanig of het injectie-interval. De twee tactieken hebben een invloed op zowel de piek- als de dalconcentraties,

maar een dosisaanpassing zal meestal meer effect hebben op de pieken, terwijl een aanpassing van het interval vooral een effect zal hebben op de dalwaarden.

Als zich een nieuwe bijwerking voordoet, is het aanbevolen om eerst andere verklaringen dan het product in kwestie te onderzoeken. Het spreekt voor zich dat een dosisverlaging enkel kan worden overwogen als dit effect wordt geacht dosisafhankelijk te zijn. Een onmiddellijk effect van deze verlaging kan niet worden verwacht.

Als een gebrek aan effectiviteit wordt vastgesteld, zal dat relatief zijn omdat de behandeling in die dosis al enige tijd aan de gang is. Als dit gebrek aan doeltreffendheid wordt waargenomen gedurende het volledige toedieningsinterval is een verhoging van de dosis met één trap logisch. Als het gebrek aan doeltreffendheid vooral wordt waargenomen op het einde van dit interval verdient een verkorting van het interval de voorkeur. Houd rekening met het feit dat in dit geval een nieuwe *steady-state* zich niet meteen zal installeren.

Hoewel ze logisch zijn, zijn veel van deze suggesties nooit getest in echte, met deze intentie gestructureerde studies en zijn dus bijgevolg 'off label' (79). Het geval van langwerkend risperidon is

Tabel 3: Aanbevolen dosering om een antipsychotische behandeling in te stellen volgens CPA 2005 en WFSBP 2013 (3, 80, 81).

Middel	Aanvangsdosis (mg)	Titratie (mg 1 tot 2x/week)	Gebruikelijke streefdoses (mg)	Aanbev. max. dosis (mg)
Risperidon	0,5 - 1 (CPA) 1-2 (WFSBP)	0,5 - 1	2 - 6 (CPA) 1-4 / 3-10 (WFSBP)	8 (CPA) 16 (WFSBP)
Olanzapine	5 - 10 (CPA) 5-10 (WFSBP)	2,5 - 5	10 - 20 (CPA) 5-15 / 5-20 (WFSBP)	20 (CPA) 20 (WFSBP)
Quetiapine	100 (CPA) 50 (WFSBP)	100 /dag	600 (CPA) 300-600 / 400-750 (WFSBP)	800 (CPA) 750 (WFSBP)
Clozapine*	12,5 - 25 (CPA) 25 (WFSBP)	25 à 50 (/dag?)	300 - 600 (CPA) 100-250 / 300-800 (WFSBP)	900 (CPA) 900 (WFSBP)
Ris Consta	25mg/2 weken (CPA)	12,5mg/4 tot 8 weken	25- 37,5/2 weken (CPA) 25/25-50 (WFSBP)	50g/2 weken (CPA)

Naar:

- Guidelines of Canadian Psychiatric Association (CPA, 2005)
- Guidelines World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, Hasan et al. 2013)
- Clozapine*: een adequate poging moet een periode van ten minste 8 weken omvatten, met plasmaconcentraties van clozapine van minstens 350 - 400µl (Schulte 2003)

specifiek: als gevolg van de formulering ervan in microsferen, wordt elke aanpassing of instelling van de dosering uitgesteld met 3 weken. Ze is dus nog niet zichtbaar op de volgende toediening 2 weken nadien. Het profiel met 3 weken uitstel, gevolgd door 2 weken stijging van de plasmaconcentratie, vervolgens 2 weken daling, impliceert dat de halfwaardetijd alleen onvoldoende is om de werkingsduur te voorspellen. Het effect van elke dosisaanpassing is pas potentieel waarneembaar na een wachttijd van minstens 4 tot 5 weken.

5. Dosering van een antipsychoticum in de acute fase

Uiteenlopende instanties (zie **Tabel 3**) stellen aanbevelingen voor wat betreft de dosering van AP, zowel voor de instelling van de behandeling als voor de gebruikelijke streefdoses.

Voor de farmacokinetiek van de parenterale vormen van antipsychotica met verlengde afgifte moet niet enkel rekening worden gehouden met de halfwaardetijd, maar ook met de Tmax.

Op basis van veertig jaar gebruik van NL konden twee soorten behandelingsstrategieën in de acute fase worden voorgesteld: snelle neuroleptisatie versus progressieve titratie van de antipsychotische behandeling. Deze twee strategieën zijn ook beschreven of gepromoot voor het gebruik van SGA.

5.1. Snelle neuroleptisatie

Het gebruik van deze strategie, bijvoorbeeld in geval van agitatie, bestond uit het meteen toedienen van een hoge laaddosis van het antipsychoticum (type 20mg haloperidol per dag) en het vervolgens verlagen van deze dosis na enkele dagen (82). Deze strategie berust op een verhoopt sedatief effect, en zelfs een sneller antipsychotisch effect. De verwarring tussen het kalmerende/sedatieve effect (weinig specifiek, snel?) op het opwindingsaspect, of de angst, en het

antipsychotische effect (specifiek, progressief?) zou aan de oorsprong kunnen liggen van het jarenlange gebruik van deze strategie en de mogelijke ontsporingen ervan (7). Op basis van een brede consensus in tijdschriften (bv. 7 en 29) en in de aanbevelingen (bv. 2, 83-85) kunnen we zeggen dat massale doses AP om een 'snelle neuroleptisatie' te verkrijgen, geen enkel voordeel bieden in vergelijking met standaarddoses voor de initiële behandeling. Bovendien kunnen ze geassocieerd zijn met een hoger risico op extrapiramidale symptomen. Daarom is deze strategie niet aanbevolen in de behandeling van de acute fase bij patiënten die lijden aan schizofrenie.

5.2. Geleidelijke titratie van de antipsychotische behandeling

De geleidelijke titratie van de dosis van een antipsychoticum zou de meest adequate strategie zijn. Die titratie kan voor heel wat AP (NL, risperidon, amisulpride) berusten op de zogenaamde ESD-strategie, een concept dat in 1961 werd beschreven door Haase en in de jaren tachtig en negentig werd ontwikkeld door McEvoy. Deze strategie stelt een geleidelijke titratie van het antipsychoticum voor met monitoring van de extrapiramidale tolerantie van het product. Ze veronderstelt de onthouding van een profylactische anticholinergische behandeling en kan, naast andere maatregelen, worden vergemakkelijkt door de initiële toevoeging van benzodiazepines (BZD). De verschijning van zelfs discrete extrapiramidale tekens rechtvaardigt de stopzetting van de titratie en nodigt de arts uit om het meestal geleidelijke effect van de antipsychotische behandeling af te wachten. Het lijkt erop dat de bepaling van de doeltreffende antipsychotische dosis voor een bepaalde patiënt gemakkelijker is in het kader van een progressieve titratie, met behulp van de ESD-techniek, dan in het kader van een degressieve titratie (82).

5.3. Antipsychotica in de acute fase, dosering en adjuvante behandelingen

Een alternatief dat de progressieve titratie van het antipsychoticum kan bevorderen, is in de acute setting de dimensies impulsiviteit/vijandigheid, angst en slaapproo-

nissen met BZD te controleren (86, 87). Lorazepam is het vaakst aangehaalde referentiemiddel, in doses van 6,25mg tot 10mg per dag. De onmiddellijke inplanning van een degressieve titratie van de BZD over enkele dagen tot weken beperkt het risico op overmatig voorschrijfgedrag. Aanvullende anti-impulsieve behandelingen, vooral stemmingsregulende middelen, worden eveneens voorgesteld als strategie van de 3^e of 4^e lijn, meestal tijdelijk, gevolgd door een degressieve titratie gepland over enkele weken tot maanden zodra de verhoopte respons is bereikt. Dit angstremmende en anti-impulsieve alternatief wordt voorgesteld door talrijke therapeutische algoritmes en recente *guidelines* (83, 88...). In geval van ernstige psychotische symptomen zal men geneigd zijn een hogere initiële dosis van het antipsychoticum toe te dienen en een snellere dosisaanpassing door te voeren. Het is echter fout te denken dat de scherpte en intensiteit van de symptomen systematisch een hoge 'laaddosis' rechtvaardigen (89).

Merk op dat bepaalde onderzoekers menen dat de toevoeging van BZD het oordeel over de voor een bepaalde patiënt doeltreffende dosis van het antipsychoticum kan vertroebelen (90, 91). BZD blijven wel de referentiebehandeling voor katatonie (in het bijzonder bij een schizoaffectieve of affectieve stoornis) (92-95). Hoe dan ook zou de toevoeging van BZD aan het antipsychoticum de antipsychotische doeltreffendheid niet verhogen in de behandeling van schizofrene psychosen, toch volgens een recente meta-analyse (96). De toevoeging van BZD zou dus moeten worden voorbehouden voor de acute fase, voor de kortetermijncontrole van de emotionele en gedragsmatige aspecten van de psychotische symptomen, in afwachting van een respons op de antipsychotische behandeling. Tot slot wijzen we erop dat de gelijktijdige injectie van intramusculaire olanzapine en de injectie van BZD wordt afgeraden wegens de kans op overmatige sedatie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen overlijden (97, 98).

Er bestaat wellicht geen antipsychotische strategie zonder gebreken in de acute fase, maar wel klinische situaties die een strenge monitoring van de voor- en nadelen van de gebruikte strategie

vereisen. Te geleidelijk de werkzame dosis bereiken, kan de verwachte respons uitstellen of de patiënt onvoldoende beschermen tegen acute complicaties, hoewel er alternatieve strategieën (o.a. BZD, anti-impulsiva, niet-farmacologische maatregelen) beschikbaar zijn. Als we echter meteen de hoogste dosis geven, neemt het risico van intolerantie, en dus van een gebrekkige therapietrouw, toe. Het gevolg is dat een patiënt een behandeling opgeeft terwijl die nochtans efficiënt zou zijn als de dosis iets geleidelijker werd aangepast (60).

5.4. Antipsychotica in de acute fase, dosering en sedatie

Al dan niet gewild, kan een zekere mate van sedatie gerelateerd aan de antipsychotische behandeling worden waargenomen vanaf het begin van de behandeling. De sedatie kan ook later verschijnen. De patiënt kan die sedatie ervaren als een verschijnsel dat een nadelige impact heeft op zijn levenskwaliteit. De sedatie kan ook een obstakel worden voor resocialisatie en therapietrouw. Deze situatie zou, na vermindering van eventuele gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, kunnen leiden tot een verlaging van de antipsychotische behandeling in opeenvolgende stappen, met het risico dat de dosis wordt verlaagd tot onder de 'minimaal effectieve dosis' (MED) en zodoende het antipsychotische effect van de medicatie afneemt. Om deze situatie te vermijden, verdient het de voorkeur om de behandeling geleidelijk aan te passen. Indien mogelijk moet de patiënt worden betrokken bij het zoeken naar de MED (zie verder) (60). Een andere manier om dit probleem te vermijden, is een antipsychoticum te kiezen dat niet meteen sederend werkt, of het combineren met een BZD of ander sedativum, om een afzonderlijke controle van de werkzaamheid en de sedatie mogelijk te maken.

IM haloperidol is lang beschouwd als voorkeurs-NL voor de behandeling van acute agitatie (99, 100). Er zijn echter ernstige bijwerkingen beschreven, zoals, naast het extrapyramidale syndroom, gevallen van *torsades de pointes* gerelateerd aan een verlenging van het QTc-interval (100, 101). Lorazepam, olanzapine IM en aripiprazol IM bleken

een doeltreffendheid te hebben die vergelijkbaar was met of hoger dan die van haloperidol IM in de behandeling van agitatie (100, 102-105). Ze veroorzaakten ook minder vaak extrapyramidale symptomen (106). Hoewel de recente aanbevelingen pleiten voor het gebruik van SGA in orale vorm (met de parenterale vormen van SGA als alternatief) in de acute farmacologische behandeling van psychotische agitatie (100), worden ze in slechts een derde van de gevallen gebruikt (99).

6. Ontoereikende respons op antipsychotica, dosering, intreding van de respons

Bijna een derde van de schizofreniepatiënten vertoont een partiële respons op de behandeling (107). Heel wat studies en meta-analyses hebben aangetoond dat clozapine superieur is aan NL en andere SGA in de behandeling van resistente schizofrenie (108-112). Ondanks dit bewijs hebben talrijke naturalistische observaties aangetoond dat heel wat patiënten in geval van een ontoereikende respons worden behandeld met strategieën die niet worden aangeraden in de aanbevelingen voor de klinische praktijk, zoals met een antipsychoticum in een hogere dan de aanbevolen dosis en/of de combinatie met een ander antipsychoticum (antipsychotische polymedicatie) (107, 113) (met het risico op meer bijwerkingen, evenals hogere kosten, in de hoop op een niet-aangetoond voordeel). Citrome constateert in een update van zijn artikel uit 2005 (114) tussen 1997 en 2010 een toenemend aantal (tot 55%) patiënten dat wordt behandeld met bepaalde SGA in hoge doses, zijnde olanzapine (> 20mg) en quetiapine (> 750mg), en een eerder afnemend aantal (ongeveer 10%) andere SGA, zoals risperidon (> 8mg) en aripiprazol (> 30mg), ondanks de afwezigheid van aantoonbaar nut in uiteenlopende studies waarin de werkzaamheid van deze middelen in verschillende doseringen werd vergeleken.

Studies zijn slechts de weerspiegeling van een 'gemiddelde' realiteit. We kunnen niet uitsluiten dat bepaalde patiënten om verschillende redenen behoefte hebben aan een hogere dosis dan diegene die wordt geadviseerd in monografieën om een adequate klinische respons te verkrijgen. Het voorschrijven van doses hoger dan die in

de gebruikelijke aanbevelingen moet zeker niet verboden worden. De frequentie ervan, evenals die van polymedicatie, verdient echter wel onze aandacht.

Algemeen, als de respons van een individu op een product niet bekend is, moet een oraal antipsychoticum progressief worden getitreerd binnen het dosisbereik van de aanbevelingen en met intervallen die in verhouding staan tot de halfwaardetijd. De anxiolyse kan indien nodig worden versterkt met benzodiazepines, waarvoor meteen een degressief schema moet worden opgesteld. De optimale dosering moet worden bepaald rekening houdend met de verschijning van een neuroleptische drempel (voor antipsychotica die volgens deze methode kunnen worden getitreerd), maar ook met de algemene tolerantie en uiteraard de doeltreffendheid. Indien na 2 tot 4 weken geen verbetering optreedt, kunnen een dosisverhoging (op voorwaarde dat de 'neuroleptische drempel' nog niet is bereikt), een 'switch' of potentialisatie worden overwogen na zorgvuldige re-evaluatie van de situatie.

Verskillende studies (107, 115-124) toonden aan dat een verbetering in de eerste 2 weken (of 4 weken in geval van ernstige psychotische stoornissen) (126) van de antipsychotische behandeling, al voorspellend is voor een gunstige respons op de verdere behandeling. In geval van een ontoereikende klinische respons na ten minste 2-4 weken behandeling met 'een effectieve dosis', oordeelen Leucht et al. (107) dat we ons enkele vragen moeten stellen. Vragen die betrekking hebben op de therapietrouw, de dosering (te laag, te hoog, gewijzigd door farmacokinetische interacties of het onvoldoende rekening houden met de halfwaardetijd van het product (of producten in geval van overschakeling...)). Het antwoord op die vragen kan leiden tot een dosisverhogingsstrategie,

Tabel 4: Mening van de experts over de verlaging van de dosis van een antipsychoticum in de stabiele fase (8).

		Zou u de dosis na enkele maanden verlagen als de patiënt stabiel is?				Zo ja, welke gemiddelde dagelijkse dosis zou u gebruiken? (mg/dag)	
		Ja N (%)		Neen N (%)		Gemiddelde (SD)	
SGA	Aripiprazol	9	(22%)	32	(78%)	12,9	(2,7)
	Clozapine	15	(34%)	29	(66%)	303,3	(66,7)
	Olanzapine	19	(41%)	27	(59%)	11,5	(3,4)
	Quetiapine	13	(29%)	32	(71%)	380,8	(131,6)
	Risperidon	22	(49%)	23	(51%)	3,1	(0,8)
	Ziprasidon	12	(28%)	31	(72%)	85,5	(31,1)
NL	Chloorpromazine	26	(59%)	18	(41%)	307,4	(122,2)
	Flufenazine	24	(57%)	18	(43%)	5,9	(2,7)
	Haloperidol	27	(60%)	18	(40%)	5,5	(2,3)
	Perfenazine	22	(52%)	20	(48%)	16,4	(7,4)
	Thioridazine	23	(53%)	20	(47%)	260,9	(105,5)
	Thiotixeen	22	(54%)	19	(46%)	12,5	(5,4)
	Trifluoperazine	22	(52%)	20	(48%)	12,4	(7,1)
	Flufenazinedecanoaat (mg/2-3 weken)	16	(41%)	23	(59%)	17,1	(9,6)
	Haloperidoldecanoaat	17	(43%)	23	(58%)	84,5	(43,2)

gedurende bijvoorbeeld 2 weken, in geval van een ontoereikend effect, of tot een switch.

7. Modulatie van de dosis van een antipsychoticum in de onderhoudsfase

De maanden na een acute episode vormen de ‘onderhoudsfase’ van een psychotische patiënt. De mogelijk dosisafhankelijke doelstellingen van de antipsychotische behandeling in de loop van deze fase zijn het ‘behoud’ van de als toereikend beschouwde respons, de verdwijning van de symptomen, de ‘hervalpreventie’, de optimalisatie van het ‘functioneren’ en de tolerantie van de antipsychotische behandeling.

We willen meteen wijzen op bepaalde moeilijkheden die verband houden met de interpretatie van klinische studies naar de modulatie van de dosis van een antipsychoticum in de onderhoudsfase:

- de meeste gegevens die in de literatuur beschikbaar zijn, hebben betrekking op het gebruik van NL

(5, 6). Deze gegevens moeten bijgevolg opnieuw worden geïnterpreteerd in functie van het momenteel overwegende gebruik van SGA (5); - in studies naar dosisverlaging in de onderhoudsfase wordt niet altijd de initiële behandelingsstrategie in de acute fase gepreciseerd, een strategie die zeer bepalend is voor de processen die daarna zullen plaatsvinden. Heel wat gegevens stammen tevens uit een tijd waarin vaak supratherapeutische doses werden gebruikt, terwijl een progressieve titratie strategie, of een ESD-strategie, meestal als verstandiger wordt beschouwd (5).

7.1. Modulatie van de dosis van een antipsychoticum in de onderhoudsfase: de dosis verlagen of behouden om recidief te voorkomen?

“Is het zinvol om de dosis van een antipsychoticum die doeltreffend wordt bevonden in de (sub)acute fase te moduleren?” (5). Hierover bestaat geen

consensus (127). Er is waarschijnlijk ook geen eenduidig antwoord op die vraag, zoals wordt aangetoond in de *Expert Consensus Guideline Series for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders* (8), waarvoor een panel van 47 experts werd bevraagd. **Tabel 4** laat zien dat de experts eerder geneigd zijn om tijdens de stabiele fase de dosis te verminderen bij een behandeling met NL dan met SGA, bij een patiënt die na de acute fase wordt behandeld met een door de expert als gemiddeld beoordeelde dosis van het antipsychoticum. In afwezigheid van een precieze motivatie voor een dosisverlaging in het voorgestelde klinische vignet, kunnen we ons vragen stellen bij de beweegredenen van de artsen die hebben gekozen om de dosis van het antipsychoticum te verlagen. We kunnen ons ook afvragen wat de verschillen tussen de verschillende voorgeschreven AP kunnen verklaren.

Volgens de aanbevelingen van de American Psychiatric Association (APA) (2) moet de behandeling die is getitreerd

Tabel 5: Aanbevelingen voor een dosisverlaging na de (sub)acute fase (3, 80, 130, 133, 134, 137-143).

	Dosisverlaging in de onderhoudsfase [vergeleken met de (sub)acute fase]					
	Antipsychotica in het algemeen		NL		SGA	
	Aanbeveling	Dosis	Aanbeveling	Dosis	Aanbeveling	Dosis
WFSBP (2013)	Gedeeltelijk aanbevolen	NV	Gedeeltelijk aanbevolen	In het equivalent van < 600mg/dag chloorpromazine	Niet aanbevolen	Vermeld in de tabel
NICE (2013)	NV	NV	NV	NV	NV	NV
BAP (2011)	Niet aanbevolen	Moet worden gegeven volgens het aanbevolen interval	NV	NV	NV	NV
Leucht et al. (2011)	Niet aanbevolen	Behoud van de tijdens de acute fase toegediende doses	NV	NV	NV	NV
Taylor et al. (2009)	NV	NV	Gedeeltelijk aanbevolen	In het equivalent van < 8mg/dag haloperidol	Niet aanbevolen	Effectieve doses in de (sub)acute fase
PORT (2009)	NV	NV	Aanbevolen	In het equivalent van 300 tot 600mg/dag chloorpromazine	Niet aanbevolen	Effectieve dosis om de positieve psychotische symptomen te verminderen in de (sub)acute fase
TMAP (2008)	Gedeeltelijk aanbevolen	NV	NV	NV	NV	NV
RANZCP (2005)	NV	NV	NV	NV	NV	NV
CPA (2005)	NV	NV	Gedeeltelijk aanbevolen	In het equivalent van 300 tot 600mg/dag chloorpromazine	Gedeeltelijk aanbevolen	Moet worden gegeven volgens het aanbevolen interval
APA (2004)	Gedeeltelijk aanbevolen	NV	Aanbevolen	Rond de drempel van het extrapiramidale symptoom	Niet aanbevolen	Doses die nog duidelijk lager zijn dan de EPS-drempel
IPAP (2004)	Gedeeltelijk aanbevolen	NV	NV	NV	NV	NV
ECP (2003)	NV	NV	Gedeeltelijk aanbevolen	Vermeld in de tabel	Gedeeltelijk aanbevolen	Vermeld in de tabel
MSC (2002)	NV	NV	NV	NV	NV	NV

BAP: British Association for Psychopharmacology; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PORT: Patient Outcome Research Team; WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry; RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; CPA: Canadian Psychiatric Association; APA: American Psychiatric Association; IPAP: International Psychopharmacology Algorithm Project; ECP: Expert Consensus Panel; MSC: Mount Sinai Conference (Marder et al., 2002) NV: Niet vermeld

tot een dosis hoger dan de ESD worden verminderd tot de MED, gedefinieerd als de laagste dosis die de symptomen in voldoende mate kan controleren (dus de dosis van het antipsychoticum die volstaat om recidieven te voorkomen) met zo weinig mogelijk bijwerkingen (~Haase) (128, 129). Voor de meeste NL en heel wat SGA adviseert de APA een dosis die zich situeert rond de ESD (d.w.z. de dosis die extrapyramidale bijwerkingen veroorzaakt, geassocieerd met een minimale, op een lichamenlijk onderzoek gebaseerde detecteerbare rigiditeit). Studies wijzen uit dat hogere doses meestal niet doeltreffender zijn en dat ze het risico op subjectief onverdraagbare bijwerkingen verhogen in vergelijking met lagere doses, die kunnen zijn geassocieerd met een betere therapietrouw, een betere subjectieve toestand en tot slot een beter functioneren.

Het Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) (130, 131) adviseert om de dosering van SGA niet te verlagen. Met NL kan de 'onderhoudsdosis' worden verlaagd tot het equivalent van 300 tot 600mg/dag chloorpromazine (oraal of depot) in plaats van de tijdens de acute fase geadviseerde 300 tot 1.000mg/dag.

Uchida et al. (127) onderzochten de doeltreffendheid van AP in de hervulpreventie bij schizofrenie, en meer bepaald het eventuele nut van een dosisverlaging na de acute fase. In een meta-analyse, waarin 1.395 patiënten met schizofrenie uit 13 studies waren opgenomen (≥ 24 weken), vergeleken de onderzoekers de effecten van drie verschillende doses AP. De patiënten werden ingedeeld in groepen: patiënten die de initiële standaarddosis behielden [= doses (Defined Daily Doses) voorgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie of de gemiddelde dosis volgens de PORT-aanbevelingen]; patiënten voor wie de dosis 'laag' was, maar minstens hoger dan de helft van de initiële standaarddosis; en patiënten voor wie de dosis 'minimaal' was, d.w.z. lager dan de helft van de initiële standaarddosis. De 'lage' dosis leek geen aanleiding te geven tot meer nieuwe hospitalisaties dan de standaarddosis. De 'minimale' dosis was daarentegen geassocieerd met een significant geringere doeltreffendheid.

De resultaten lijken aan te tonen dat een lagere dosis, maar wel minstens gelijk aan de helft van de aanvankelijke dosis, even doeltreffend is als de aanvankelijke dosis. De onderzoekers vermelden wel dat we hun conclusies niet mogen veralgemenen wegens onvoldoende gegevens. Daarom aarzelen andere experts (132, 133) en aanbevelingen (107, 134) niet om te pleiten voor een behoud van de tijdens de acute fase toegediende doses (zie ook **tabel 5**). Aangezien er hierover geen echte consensus bestaat, toont deze tabel dat heel wat aanbevelingen geen standpunt innemen.

Uiteindelijk lijken de patiënt en de arts dus vaak aan zichzelf te zijn overgeleverd. Het gebruik van de MED van een AP voor een patiënt kan zorgen voor een verbetering van het psychosociale en professionele functioneren van de patiënt, bijwerkingen significant verminderen en de therapietrouw verbeteren. Dit kan alleen bereikt worden met een degressieve aanpak via *trial and error* en impliceert het risico dat onder de biopsychosociale kwetsbaarheidsdrempel van de patiënt wordt gegaan en dat hij/zij wordt blootgesteld aan een recidief. Bepaalde kritieke situaties gerelateerd aan deze degressieve benadering van de MED verdienen dus wat meer aandacht:

- recidief is tijdens de zoektocht naar de MED meestal progressief, gematigd en kan zonder te veel schade ambulantly worden opgevangen. Recidief kan ook soms heel plots optreden, met eventueel dramatische gevolgen, ondanks een bevestigde therapietrouw;
- een recidief kan ook gepaard gaan met een geleidelijke klinische achteruitgang gerelateerd aan een dosis die infraprofylactisch is geworden, maar door de patiënt wordt voortgezet. Deze situatie kan de levenskwaliteit op lange termijn, opvallend maar significant in gevaar brengen, net als de psychosociale adaptatie van een individu, zonder dat die een aanpassing van zijn behandeling aanvaardt. In die omstandigheden is het soms lang wachten op een zwaardere complicatie om de nodige aanpassingen door te voeren, die noodzakelijk zijn voor het herstel van een aanvaardbare situatie;

- een recidief kan zich ook manifesteren in het laat en paradoxaal melden van subjectieve bijwerkingen, terwijl men zich bevindt in een dosisverlagingsproces. Meestal gaat het dan om een teken van recidief, dat wijst op een verlies van kritisch bewustzijn en dat regelmatig uitmond in een stopzetting van de behandeling (5) en recidief;
- ...

Beslissen over de dosering van een antipsychoticum tijdens de onderhoudsfase is ingewikkeld omdat we niet beschikken over een betrouwbare strategie waarmee de minimale effectieve dosis voor hervulpreventie kan worden bepaald.

Voor Schooler (135) kunnen recidieven optreden ondanks een geverifieerde opvolging van een niet-gewijzigde behandeling bij een 'gestabiliseerde' patiënt. Dit zou kunnen betekenen dat de biopsychosociale kwetsbaarheid voor recidief een evolutief verschijnsel is, dat wordt bepaald door risicofactoren en beschermende factoren. Kunnen we dan de hypothese formuleren dat de MED in de tijd kan evolueren? Hoe dan ook wordt deze hypothese versterkt door de vaststelling van een globale verbetering bij ouder wordende schizofreniepatiënten (136).

7.2. Optimaal afbouwtempo van de dosis in de onderhoudsfase

Het onderzoek naar de MED lijdt ook onder het gebrek aan consensus over de adequate duur van het behoud van de als toereikend beschouwde dosis in de (sub)acute fase voor een eventuele afbouw, evenals over het optimale afbouwtempo. Slechts 3 aanbevelingen verwijzen naar de duur van de antipsychotische behandeling, waarvan is bewezen dat deze doeltreffend is tijdens de (sub)acute fase, alvorens de dosis te verlagen (144). Als de patiënt beter is geworden met een bepaald type behandeling adviseren de APA en de *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) de

voortzetting van die behandeling gedurende ten minste 6 maanden tijdens de onderhoudsfase. De klinische respons en de bijwerkingen moeten wel regelmatig worden gecontroleerd en indien nodig moet de farmacologische behandeling worden aangepast.

Het afbouwtempo van de behandeling wordt uitgedrukt in tijd (tijd die verstrijkt tussen twee trappen) en in dosis (hoogte van de dosistrap). Om die MED te verkrijgen, zijn verschillende methodes beschreven. Volgens Leucht et al. (107) moet de dosisverlaging traag en zorgvuldig gebeuren (bijvoorbeeld niet meer dan 20% per maand). Kissling et al. (145) rapporteren de Consensus van Brugge [1989], waarin een dosisverlaging wordt voorgesteld in trappen van $\leq 20\%$ van de dosis, om de 6 maanden. Onze groep adviseerde in een artikel van 2005 een verlaging van de dosis met 10% om de 6 weken, tot de verschijning van vroege tekens van recidief, of tot de onderdrempel van het aanbevolen interval (6mg haloperidol-equivalenten per dag) (4). Deze techniek kan echter ontoereikend zijn en het gebruik van objectieve criteria verhoogt de betrouwbaarheid ervan. Een objectief criterium berust op de kwantificatie van de bezetting van de D2-receptoren met positron-emissietomografie, volgens de twee erkende drempelwaarden: een bezettingspercentage van de D2-receptoren $\geq 72\%$ voor de antipsychotische effectiviteit (= een afname van de symptomen met $\geq 50\%$, 60% voor een afname van de symptomen met $\geq 25\%$) en $\leq 77-78\%$ om de neurologische effecten te beperken (22, 146). Volgens Uchida et al. zijn de plasmaconcentraties die overeenstemmen met dit therapeutisch venster (60%-78%) 10,5-38,2ng/ml voor risperidon, 13,9-43,6ng/ml voor olanzapine en 0,8-4,2ng/ml voor haloperidol (22).

7.3 Dosis van een antipsychoticum en onderhoudsfase: de klinische praktijk (5)

Om de vraag over de evolutie van de behandeling in de 'onderhoudsfase' te beantwoorden, moeten we wellicht zo goed mogelijk de situaties beschrijven waarover we het hebben. Gaat het om een eerste episode, of om een recurrenente of chronische vorm die al verschillende

jaren evolueert? Stellen we een symptomatische en functionele verbetering vast, een partiële respons van de klinische dimensies die de reden waren voor de behandeling, een verdwijning van bepaalde dimensies maar de persistentie van andere? Is er sprake van een comorbiditeit (verslaving, mentale achterstand...), factoren voor een goede prognose of een slechte premorbide prognose (147)? Wat was de kwaliteit van de premorbide, psychosociale ontwikkeling? Hoe zit het met het kritische bewustzijn van de patiënt, zijn verwachtingen, die van zijn omgeving, de kwaliteit van de familiale en sociale ondersteuning die hij krijgt?

Men zou kunnen denken dat het behoud van de in de (sub)acute fase doeltreffend bevonden dosis de veiligste oplossing is met het oog op hervalpreventie, maar hoe zit dat bij een eerste episode? Volgens een recente studie lijkt de mate van herstel (*recovery*) op lange termijn bij patiënten die een eerste psychotische episode hebben doorgemaakt door meerdere oorzaken superieur na een vroege dosisverlagingsstrategie vergeleken met een onderhoudsbehandeling. Wunderink et al. (148) analyseerden de follow-upgegevens op zeven jaar van 103 patiënten, die hadden deelgenomen aan een gerandomiseerde klinische studie, om een vroege dosisverlagingsstrategie te vergelijken met een onderhoudsbehandeling. Na 7 jaar follow-up bedroeg de graad van herstel 40,7% (n = 21) met de vroege dosisverlagingsstrategie, tegenover 17,6% (n = 9) met de onderhoudsbehandeling (p = 0,004). Dit is een verschil van meer dan het dubbele. Hoewel de symptomatische remissie vergelijkbaar was in de twee groepen (69,2%, n = 36 vs. 66,7%, n = 34, respectievelijk), was de functionele remissie ook superieur met de vroege dosisverlagingsstrategie (46,2%, n = 24 vs. 19,6%, n = 10). Deze resultaten lijken ons uit te nodigen om dosisverlagingsstrategieën te overwegen bij alle patiënten die een eerste psychotische episode hebben doorgemaakt en die in remissie zijn, om het functionele herstel te bevorderen. Volgens deze onderzoekers moeten deze resultaten nu worden bevestigd door andere studies om andere therapeutische strategieën te overwegen na een eerste psychotische episode. 'Hervalpreventie' is slechts één van de

parameters die een rol spelen in de levenskwaliteit van de patiënt. Het lijkt erop dat de dosis van het antipsychoticum, de levenskwaliteit en hervalpreventie geen verband van het lineaire type vertonen, maar hoogstens een plateauverband, of zelfs een klokvormig verband (13). Tot slot wijzen we erop dat de biopsychosociale kwetsbaarheid van een individu voor de ziekte waarschijnlijk geen constante is. Voor een deel van de populatie valt dus te overwegen om de profylactische dosis met de tijd te verlagen. Het is ook mogelijk dat een langdurig doeltreffende profylactische dosis op een bepaald moment ontoereikend wordt (135).

De adequate dosering van een antipsychoticum, zowel in de (sub)acute fase als in de onderhoudsfase, kan niet dogmatisch, dichotomisch en eenduidig worden benaderd. Ze moet worden gekaderd in een complex besluitvormingsmodel met verschillende bepalende factoren. Na evaluatie van de situatie moeten – samen met de patiënt en/of zijn omgeving – eerst de motivatie, de verwachte voordelen en de mogelijke risico's van een modulatie van de dosis van een antipsychoticum worden bepaald en besproken.

Een patiënt bevindt zich in de 'onderhoudsfase' als de klinische respons toereikend wordt bevonden. In dit model stellen de klinische vragen met betrekking tot de aanpassing van de dosis van het antipsychoticum (bijvoorbeeld de differentiële diagnose en de behandeling van een deficitaire toestand wegens een door AP geïnduceerd deficitair syndroom, een primair negatief syndroom, een postpsychotische depressieve toestand of hypersomnie waarvoor een iatrogene hypothese niet kan worden uitgesloten) zich pas in de subacute fase. Dit kan dus enkele weken tot maanden, zelfs jaren duren... kortom, zolang we ons bevinden in een logica van optimalisatie van de behandeling wegens een als ontoereikend beschouwde doeltreffendheid. De vraag van de modulatie van de antipsychotische behandeling zou zich dus niet snel stellen in de onderhoudsfase, behalve in geval van een tolerantieprobleem zonder het probleem van een differentiële diagnose tussen een klinische dimensie en een 'psychotro-

pe' bijwerking van de behandeling, die vatbaar zou zijn voor een dosisaanpassingsstrategie of overschakeling op een andere behandeling.

Hoe dan ook zijn de situaties die de arts ertoe kunnen aanzetten om de dosis van een antipsychoticum te verlagen, de volgende:

- a) op uitdrukkelijke vraag van de betrokkene en zijn omgeving (om de dosis te verlagen, of zelfs de behandeling te staken);
- b) in de hoop bijwerkingen waarvan is geweten dat ze dosisafhankelijk zijn, verminderen.

8. Specifieke redenen die een modulatie van de dosis van een antipsychoticum rechtvaardigen

8.1. Comedicatie

De plasmaconcentraties van AP, toegediend samen met inductoren of inhibitoren van de cytochromenzymen, kunnen respectievelijk verlaagd of verhoogd zijn. Dit wijzigt hun doeltreffendheid of hun bijwerkingen en kan een wijziging van de dosis van het antipsychoticum rechtvaardigen.

Schizofrenie is vaak geassocieerd met symptomen die behoren tot de depressieve lijn. Een courant beleid is het gelijktijdig voorschrijven van antidepressiva en AP bij deze patiënten. De kennis van de interactie tussen een antipsychoticum, een antidepressivum en de iso-enzymen van cytochroom P450 vormt de basis van een correcte anticipatie van de farmacokinetische effecten die worden veroorzaakt door de comediatie, alsook van een correcte aanpassing van de dosis van het antipsychoticum. Clozapine en olanzapine worden bijvoorbeeld voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 CYP1A2 (149). Als ze gelijktijdig worden toegediend met fluvoxamine, een krachtige inhibitor van dit cytochroom (149), zullen de plasmaconcentraties van deze AP stijgen. Er is melding gemaakt van een aanzienlijke stijging van de plasmaconcentraties van clozapine (150-158) met een factor 5 tot 10 (159,160), en een verdubbeling (24, 149, 160-164) van de plasmaconcentraties van olanzapine bij patiënten die deze geneesmiddelen kre-

gen toegediend samen met fluvoxamine. Dit verschijnsel kan een versterking van het sedatieve effect van olanzapine (24) of hypersalivatie veroorzaken (165). Onder clozapine is melding gemaakt van een risico op epilepsieaanvallen, en zelfs extrapiramidale symptomen (166). In aanwezigheid van fluvoxamine moeten de doses van clozapine en olanzapine dus worden verlaagd. De toevoeging van stemmingsregelaars kan eveneens een re-evaluatie van de dosis van het antipsychoticum vereisen, om het risico op over- of onderdosering van het antipsychoticum te voorkomen. Voor meer informatie over dit onderwerp, verwijzen we de lezer naar het artikel 'comedicatie bij schizofrenie' van onze groep (90).

De dosis moet bij elke patiënt worden geregeld in functie van het aanbevolen dosisbereik voor elk geneesmiddel. De doses zouden normaal niet mogen worden verhoogd tot waarden boven het geregistreerde dosisinterval, zelfs als geen enkel therapeutisch effect wordt waargenomen. Hoge doses kunnen immers het risico op bijwerkingen vergroten.

8.2. Roken

Eén van de bekende inductoren van de activiteit van het iso-enzym CYP1A2 is roken (91, 160). De polycyclische aromatische koolwaterstoffen in de rook van sigaretten, cannabis en marihuana hebben een inducerend effect op cytochroom P450 1A2, dat meerdere AP metaboliseert (o.a. olanzapine en clozapine). Gelijktijdig gebruik van tabak en clozapine of olanzapine geeft dus aanleiding tot dalingen van de plasmaconcentraties (van 33 tot 75% voor clozapine) (91, 160, 167). Dit verklaart waarom rokende schizofreniepatiënten hogere doses van de AP nodig hebben om een therapeutisch effect te verkrijgen. Deze wisselwerking impliceert dat in geval van een rookstop of een sterke vermindering van het tabaksgebruik, de dosering van deze AP moet worden verlaagd op basis van de bloedcon-

centraties (168-170). Faber en Fuhr stellen voor om de dosis clozapine te verlagen met 40% over vier dagen bij gebruikers die stoppen met het roken van twintig of meer sigaretten per dag (171). Voor gebruikers die dagelijks zeven tot twintig sigaretten roken, bestaan er geen doorslaggevende gegevens om de aanpassing van de dosis clozapine te sturen. Onderzoekers stellen een verlaging met 30 tot 40% voor, op basis van de plasmaconcentraties van clozapine, tijdens en na de rookstop (167, 172).

9. Bespreking

Sinds de introductie van AP in de jaren vijftig is aanzienlijke vooruitgang geboekt in het onderzoek naar schizofrenie. De nadruk lag daarbij vooral op de keuze van het antipsychoticum.

Bij elke patiënt in de (sub)acute fase is het nuttig om de aanbevolen doses voor elk geneesmiddel te respecteren. Een dosisverhoging voorbij het geregistreerde dosisinterval wordt niet aanbevolen, zelfs als geen enkel therapeutisch effect wordt waargenomen, om nutteloze blootstelling aan dosisafhankelijke bijwerkingen te vermijden. In naturalistische studies wordt echter het gebruik van hogedosisstrategieën in de klinische praktijk vastgesteld, hetzij in monotherapie, of omdat verschillende AP worden gecombineerd, zonder dat het nut van deze strategieën is aangetoond in gecontroleerde en gerandomiseerde studies. De preventie van bepaalde, dosisafhankelijke bijwerkingen berust op een progressieve titratie strategie van de antipsychotische behandeling, ingesteld in een dosis tussen de drempeldosis en de mediane effectieve dosis en op basis van de halfwaardetijd van het product. Op basis daarvan kan het moment worden geëvalueerd waarop de farmacokinetische *steady-state* wordt bereikt.

Men dient dus altijd gebruik te maken van de progressieve titratie strategie en te streven naar de minimale effectieve dosis, indien mogelijk. Het is nuttig om een eventuele wachttijd van enkele dagen te respecteren tussen het bereiken van de farmacokinetische *steady-state* en het bereiken van een klinisch effect. Het optimale effect van een antipsychotische behandeling in een bepaalde dosis

Wegens de interindividuele verschillen in de biologische beschikbaarheid van een product en/of de dosisrespons- en dosisbijwerkingencurves moet de arts de antipsychotische behandeling altijd personaliseren met het oog op maximaal therapeutisch succes.

kan namelijk waarschijnlijk niet worden ingeschat vanaf het bereiken van de farmacokinetische *steady-state*. Tot slot moeten we in het achterhoofd houden dat het klinisch onderzoek statistische gegevens voorstelt, die van toepassing zijn op een populatie en dat, naast de interindividuele verschillen in de biologische beschikbaarheid van een product, en/of de dosisrespons- en dosisbijwerkingencurves, bepaalde individuen in deze populatie behoeften hebben die sterk afwijken van het 'gemiddelde'. Een arts kan de richtlijnen dus nooit slaafs toepassen: hij/zij moet zich er wel op baseren om de antipsychotische behandeling te personaliseren met het oog op een optimaal therapeutisch resultaat. In die optiek moet een modulatie worden voorafgegaan door een evaluatie, waarin verschillende factoren in aanmerking moeten worden genomen, waaronder het dosisafhankelijke karakter van een bijwerking (bv. de extrapyramidale symptomen of de sedatie versus andere symptomen, die weinig dosisafhankelijk zijn of zich op een idiosyncratische manier manifesteren, zoals de levercomplicaties met chloorpromazine), de totale effectiviteit van een antipsychoticum (o.a. de verdwijning van de symptomen, herhalpreventie en de optimalisatie van het functioneren), de farmacokinetiek van een product (de halfwaardetijd en de T_{max}), de beschikbare vorm (bv. het bestaan van een langwerkende vorm, die in vergelijking met de orale vormen het voordeel heeft dat hij minder schommellende serumconcentraties van het actieve bestanddeel garandeert) en de verwachtingen van de patiënt.

Tijdens de onderhoudsfase ligt het voor de hand dat de dosis regelmatig moet worden opgevolgd en eventueel gecorrigeerd (bv. na zware psychosociale stress).

Als de antipsychotische behandeling tijdens deze fase voldoende doeltreffend wordt bevonden, kan een verlaging van de dosis van het antipsychoticum worden overwogen, na een grondige evaluatie, in overleg met de gebruiker en idealiter met zijn omgeving. De arts moet rekening houden met de antecedenten van de patiënt, met stressfactoren, de kwaliteit van de sociale ondersteuning en het recente of reeds langer aanwezige karakter van de psychopathologie van de patiënt. Indien er argumenten zijn voor een verlaging van de dosis van het antipsychoticum, moet de snelheid waarmee deze dosis wordt verlaagd, onder andere worden bepaald door de klinische evolutie van de patiënt, de halfwaardetijd van het product en de momenteel gebruikte dosis. In geval van een significante verergering van de symptomen moet daarentegen een dosisverhoging van het antipsychoticum worden overwogen.

De parenterale vormen van AP met verlengde afgifte kunnen tot slot een alternatieve therapeutische optie vormen gedurende elke behandelingsfase, hetzij om een verborgen, gebrekkige therapietrouw te vermijden, hetzij om de tolerantie te verbeteren (door de afname van de dagelijkse schommelingen in de plasmaconcentraties).

10. Conclusie: voorstellen voor een eventuele modulatie van de antipsychotische behandeling (5)

Als het antipsychoticum voldoende doeltreffend wordt bevonden en goed genoeg wordt verdragen, is er in principe geen enkele reden om de doeltreffende dosis van het antipsychoticum in de subacute fase te wijzigen, en ook niet om over te schakelen op een ander antipsychoticum. Als de doeltreffendheid ontoereikend wordt bevonden en er geen bijwerkingen aanwezig zijn die een dosisverhogingsstrategie beperken, kan dit voorzichtig worden overwogen.

Het hoofddoel van een dosisverlaging is het beperken van eventuele dosisafhankelijke bijwerkingen van het antipsychoticum. De nadruk dient hierbij te worden gelegd op het probleem van de differentiële diagnose van bepaalde van die bijwerkingen enerzijds en de schizofrene psychopathologie anderzijds, alsook op de klinische implicaties van dit probleem.

Bij de evaluatie van de verhouding tussen verwacht risico/verhoopt voordeel van een dosisverlaging, dienen volgende zaken in aanmerking te worden genomen:

- de antecedenten van de patiënt (eerdere pogingen om de dosis te verlagen, bekende gevolgen van eerdere psychotische episodes...);
- de tolerantie van de behandeling, het waarschijnlijk dosisafhankelijke of niet-dosisafhankelijke karakter van de vermoede tolerantieproblemen, de alternatieve strategieën waarmee dit tolerantieprobleem kan worden verholpen, het al dan niet draaglijke karakter van dit tolerantieprobleem...;
- de evolutie van de risicofactoren, de stressfactoren en de beschermende factoren van de patiënt op dat moment (zo kan cannabisabstinentie sinds verschillende maanden een dosisverlaging van het antipsychoticum mogelijk maken, een verlies van sociale

CONCLUSIE

- ondersteuning daarentegen...);
- de kwaliteit van de sociale ondersteuning, het recente of reeds langer bestaande karakter van de psychopathologie, de kwaliteit van de premorbide optimale psychosociale ontwikkeling, de aanwezigheid van comorbiditeiten;
- de graad van respons van de dimensies agitatie, psychose en desorganisatie van de patiënt op het moment van de evaluatie.

Een voorbeeld van een complexe situatie is dat van een jongere in staat van remissie of toereikende respons, die wordt blootgesteld aan de stress van een examenperiode bij hervatting van zijn hogere studies en een dosisverlaging van zijn antipsychoticum wil omdat het geneesmiddel cognitieve stoornissen of vermoeidheid veroorzaakt...

Behoudens uitzonderingen (acute extrapiramidale bijwerkingen...) moet een dosisverlaging van het antipsychoticum indien nodig worden voorafgegaan door een verlaging en indien mogelijk een stopzetting:

- over enkele dagen tot weken van de behandeling met BZD en slaapmiddelen;
- over enkele weken tot enkele maanden van de adjuvante behandeling (anti-epileptica...).

Deze verlaging en indien mogelijk stopzetting van de adjuvante behandeling maakt het mogelijk om een duidelijkere differentiële diagnose te stellen van eventuele vermoede tolerantieproblemen (sedatie, hypersomnie, vermoeibaarheid, cognitieve stoornissen...).

We herhalen de volgende punten in geval van acute extrapiramidale bijwerkingen (dystonie, akinetisch-rigide syndroom, beven, acathisie):

- anticholinergica kunnen onmiddellijk worden voorgeschreven, met degressieve titratie over enkele dagen tot weken;
- in geval van progressieve titratie van het antipsychoticum moet de dosis van het antipsychoticum worden verlaagd tot de trap voorafgaand

aan de trap die de tolerantieproblemen heeft veroorzaakt;

- de situatie moet worden herbekeken met intervallen van enkele dagen tot enkele weken, tot stopzetting van de corrigerende maatregelen en oplossing van het probleem;
- merk op dat in geval van het gebruik van de techniek van de neuroleptische drempel, de aanbevolen aanpassingen doorgaans discreet zijn, net als de ontreddering die dat veroorzaakt, wat de diagnose ervan soms nog moeilijker maakt.

Het door neuroleptica geïnduceerde deficitaire syndroom:

het gebeurt vaak dat een behandeling voldoende doeltreffend wordt bevonden voor de aanvankelijk problematische klinische dimensies (bijvoorbeeld de psychotische dimensies, de desorganisatie en de agitatie), maar dat we de ontwikkeling zien van aanvankelijk niet-problematische klinische dimensies (bijvoorbeeld de depressieve, negatieve, cognitieve dimensies, maar ook hypersomnie, sedatie...). Deze situatie wijst op de differentiële diagnose van het deficitaire syndroom geïnduceerd door NL met een primaire negatieve dimensie, een depressief syndroom.

Als er argumenten zijn om de dosis van een antipsychoticum te verlagen, stelt zich het probleem hoe snel dit moet gebeuren. Dit is afhankelijk van de intensiteit en de dringendheid van de situatie, evenals van de specifieke context van de patiënt. In afwezigheid van absolute urgentie, stellen de auteurs een degressieve titratie in trappen voor (een trap wordt daarbij gedefinieerd als de kleinste mogelijke dosisverandering toegestaan door de galeniek van het product, zie bijlage) met een interval van een trap om de 3 tot 12 dagen tot een trap om de 3 tot 12 maanden... (in functie van de halfwaardetijd van het antipsychoticum, maar vooral van het klinisch beeld en de risicobatenverhouding).

De snelheid waarmee de dosis van het antipsychoticum moet worden verlaagd, en het moment waarop die verlaging

moet worden gestaakt, worden bepaald door:

- de klinische evolutie (verkrijgen van het verhoopte voordeel van de verlaging, behoud van de als toereikend bevonden respons op de aanvankelijk problematische dimensies, tekens die wijzen op een dreigend recidief...);
- de voor het middel beschikbare gegevens betreffende de 'minimale effectieve doses' aanbevolen in de preventieve setting, en de halfwaardetijd van het product;
- de momenteel gebruikte dosis (hoe lager de dosis, hoe trager de dosisverlaging moet verlopen);
- de eventuele voorafgaande definitie van een profylactische drempel van het gebruikte product voor de betrokkene in zijn klinische voorgeschiedenis, tijdens een vorige poging om de dosis van het betreffende antipsychoticum te verlagen;
- de evolutie van de risicofactoren, de stressfactoren en de beschermende factoren van de patiënt;
- de kwaliteit van de psychosociale ondersteuning van de patiënt.

Als de psychotische dimensies, de desorganisatie, de angst en depressie of agitatie terugkeren of verergeren tijdens een dosisverlaging:

- kan de episode in bepaalde gevallen worden bedwongen door de tijdelijke toevoeging van anxiolytica;
- moet de dosis van het antipsychoticum meestal worden verhoogd met een of twee trappen, en dient anxiolyse te worden ingesteld. Op dat moment wordt een nieuwe cyclus van het therapeutisch algoritme opgestart;
- dit recidief sluit een latere, goedge-motiveerde poging om de dosis van het antipsychoticum te verlagen niet noodzakelijk uit. Idealiter gebeurt dit na controle of verbetering van eventuele stressfactoren die hebben bijgedragen aan het recidief. De dosisverlaging moet in dat geval nog trager en geleidelijker verlopen dan bij de vorige poging.

Bijlage (3, 173, 174)

Middel	Galenische vorm	Gebruikelijke streefdoses (mg) volgens de WFSBP 2013
Amisulpride (Solian®)	tablet: 50, 100, 200 en 400mg. drinkbare oplossing: 100mg-ml	400-800
Aripiprazol (Abilify®) (Abilify Maintena®)	tablet: 10, 15 en 30mg. oplossing voor injectie: 7,5mg-ml poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 400mg	15-30 Niet vermeld
Asenapine (Sycrest®)	sublinguale tablet: 5 en 10mg	5-20
Clozapine (Leponex®)	tablet: 25 en 100mg	300-800
Haloperidol (Haldol®) (Haldol Decanoas®)	tablet: 2, 5 en 20mg drinkbare oplossing in de vorm van druppels: 2mg-ml orale vloeistof: 10mg-ml oplossing voor injectie: 5mg-ml oplossing voor injectie: 50, 100, 150mg-ml	3-15 100-200
Olanzapine (Zyprexa®) (Zyprexa Velotab®) (ZypAdhera®)	tablet: 5, 7,5 en 10mg poeder voor oplossing voor injectie: 10mg orodispergeerbare tablet: 5 en 10mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 210, 300 en 405mg	5-20 150-210/2 weken 300-405/4 weken
Paliperidon (Invega®) (Xeplion®)	tablet met verlengde afgifte: 3, 6 en 9mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 25, 50, 75, 100 en 150mg	3-12 25-150
Quetiapine (Seroquel®) (Seroquel XR®)	tablet: 25, 100, 200 en 300mg tablet met verlengde afgifte: 50, 200, 300 en 400	400-750 400-750
Risperidon (Risperdal®) (Risperdal Instasolv®) (Risperdal Consta®)	tablet: 1, 2, 3, 4 en 6mg drinkbare oplossing: 1mg-ml orodispergeerbare tablet: 1 en 2mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 25, 37,5 en 50mg-2ml	3-10 25-50
Sertindol (Serdolect®)	tablet: 4, 12, 16 en 20mg	12-24
Sulpiride (Dogmatil®)	tablet: 200mg capsule: 50mg drinkbare oplossing: 0,5g-100ml oplossing voor injectie: 100mg-2ml	Niet vermeld
Zuclopenthixol (Clopixol®) (Clopixol Depot®) (Clopixol Acutard®)	tablet: 2, 10 en 25mg drinkbare oplossing in de vorm van druppels: 20mg-ml oplossing voor injectie: 200mg-ml oplossing voor injectie: 50mg-ml	25-50 200-400

Referenties

1. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):20-38.
2. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
3. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
4. Dubois V, De Nayer A, Masson A, Domken MA, Stillemans E, Delatte B, Floris M, Detraux J. Posologie et forme des médicaments antipsychotiques au cours des différentes phases du traitement des troubles schizophréniques. *Neurone* 2005;10(8)(Suppl).
5. Mallet L. Dosage du traitement antipsychotique en phase «de maintien». Dans: Peuskens J (Ed.) (2009). N.O.T.I.S. Schizophrénie. La prévention des rechutes a d l'importance. Academia Press.
6. Yamin S, Vaddadi K. Are we using excessive neuroleptics? An argument for systematic neuroleptic dose reduction in stable patients with schizophrenia with specific reference to clozapine. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(2):138-47.
7. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):192-208.
8. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Inleiding: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 12):5-19.
9. Buckley PF. Dosing equivalency of second-generation antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):501-502.
10. Simpson GM, Mahmoud RA, Lasser RA, Kujawa M, Bossie CA, Turkoz I, Rodriguez S, Gharabawi GM. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1194-203.
11. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93.
12. Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TR. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophr Res* 2013;149(1-3):
13. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(1):79-91.
14. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371-6.
15. Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A, Kapur S, Taylor D, Patel MX. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(3):329-35.
16. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(5):359-88.
17. Remington G, Agid O, Fousias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225(3):505-18.
18. Loichot C, Grima M. Mécanismes d'action des médicaments: comment caractériser la liaison médicament-récepteur. Faculté de Médecine de Strasbourg, octobre 2011. http://ud-smed.u-strasbg.fr/pharmaco/module_dcem1.htm.
19. Hugenholz GW, Heerink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA. Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):897-903.
20. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(2):161-6.
21. Lako IM, van den Heuvel ER, Knegtering H, Bruggeman R, Taxis K. Estimating dopamine D2 receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(5): 675-81.
22. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D2 receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(3):318-25.
23. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(6):416-28.
24. Stahl S (2008). Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide: Revised and Updated Edition (Essential Psychopharmacology Series).
25. Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2012;35(5): 244-53.
26. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42:545-63.
27. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Smeets K, Tack J, Leucht S, Peuskens J. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011; 26(1): 34-44.
28. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28(5):421-53.
29. Kinon BJ, Ahl J, Stauffer VL, Hill AL, Buckley PF. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18(9):597-616.
30. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. *Drug Saf* 2006;29: 303-19.
31. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21: 911-36.
32. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008;7(1):58-62.
33. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbuti C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
34. Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs* 2011;25(8):659-71.
35. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl 2):3-7.
36. Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011; 1(2): 47-66.
37. Sliwa JK, Fu DJ, Bossie CA, Turkoz I, Alphas L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. *BMC Psychiatry* 2014;14:52.
38. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009;70(7):1041-1050.
39. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl 2):S12-21.
40. McIntyre RS. Stratégies de substitution d'antipsychotique: considérations pratiques. *Options Médicales - Psychiatrie*, février 2010.
41. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 1):4-17.
42. Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs* 2013;27(11):879-911.
43. Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphas L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci* 2012;9(7-8):17-23.
44. Preskorn SH. Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer «atypical» antipsychotics: Part 1. *J Psychiatr Pract* 2012;18(3):199-204.
45. Risperdal®. Highlights of prescribing information. Revised 11/2013. <http://www.janssenpharmaceuticalsinc.com/assets/risperdal.pdf>.
46. Invega®. Highlights of prescribing information. Revised 04/2014. <http://www.invega.com/prescribing-information>
47. <http://www.otsuka-us.com/Documents/Abilify.PI.pdf>. Revised 08/2013.
48. <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Clozaril.pdf>. Revised 11/2013.
49. <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>. Revised 07/2013.
50. <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/seroquel.pdf>. Revised 07/2013.
51. http://www.frx.com/pi/saphris_pi.pdf. Revised 02/2014.
52. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/fanapt.pdf>. Revised 04/2014.
53. <http://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf>. Revised 07/2013.
54. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/psychopharmacologicdrugsadvisorycommittee/ucm161900.pdf>. 30/06/2008.
55. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id = 584#page = 1>. Revised 01/2014.
56. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/s/SoliantabSol.pdf>. Revised 01/2013.
57. McIntosh DM, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le clinicien*, avril 2011, 11-22.
58. Spanarelli S, La Ferla T. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014;9(3):310-7.
59. Park EJ, Amatya S, Kim MS, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013; 36(6): 651-9.
60. De Nayer A, Masson B, Delatte V, Dubois L, Mallet M, Floris B, Gillain O, Pirson J, Detraux B. Behandelingsprincipes van een rationeel voorschrift van antipsychotica bij schizofrenie: een nieuw paradigma? *Neurone* 2013;18(10)(Suppl.).
61. Cañas F, Möller HJ. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):683-697.
62. Kirk Morton N, Zubek D. Adherence challenges and long-acting injectable antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013;51(3):13-18.
63. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2012;26(5):403-420.

64. De Berardis D, Marini S, Carano A, Lang AP, Cavuto M, Piersanti M, Fornaro M, Perna G, Valchera A, Mazza M, lasevoli F, Martinotti G, Di Giannantonio M. Efficacy and Safety of Long Acting Injectable Atypical Antipsychotics: A Review. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(3): 256-264.
65. Taylor M,ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(7):624-630.
66. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2013; 7(3): 247-254.
67. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The Potential Role of Long-acting Injectable Antipsychotics in People with Schizophrenia and Comorbid Substance Use. *J Dual Diagn* 2012;8(1):50-61.
68. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):83-92.
69. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 122.
70. Olford S, Wong B, Mirski D, Baker RA, Lin J. Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *J Med Econ* 2013; 16(2): 231-239.
71. http://www.janssen.com.au/files/Products/Haldol_PL.pdf.
72. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/015923s084lbl.pdf
73. <http://www.risperdalconsta.com/sites/default/files/Risperdal-ConstaPL.pdf>. Revised 06/2012.
74. Olanzapine pamoate (Zyprexa Relprevv). National Drug Monograph. December 2010. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, and VISN Pharmacist Executives.
75. <http://www.invegasustenna.com/pdf/invegasustenna-prescribing-info.pdf>. Revised 08/2012.
76. Impromen decanoas. <file:///netapp1/basimap/k0731/Downloads/123817.pdf>. Revised 05/2013.
77. Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, Detke HC. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(6):299-312.
78. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, Hellidin L, Björner A, Mannaert E, Remmerie B, Eerdeken M, Nyberg S. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(1):27-36.
79. De Nayer A, Masson A, Domken MA, Dubois V, Floris M, Gillain B, Mallet L, Pirson O, Stillemans E, Detraux J. Prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des antipsychotiques. *Neurone* 2013;18(3)(Suppl).
80. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
81. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(7):607-18.
82. De Nayer A, Lotstra F. Troubles psychotiques (pp.–). In: Claes S, Constant E, Cosyns P, De Nayer A, Dierick M, Souery D (Eds.) (2012) (troisième édition). *Manuel de psychopharmacothérapie*. Academia Press, Gent, Belgique.
83. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update) [Internet]. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Leicester (UK): British Psychological Society; March 2009.
84. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132-91.
85. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(5):318-78.
86. Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, Aberdalden C, Maier N, Strik W, Müller TJ. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(1):124-8.
87. Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Di Paolo L, Pini S. Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety? *Front Psychiatry* 2013; 4:26.
88. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1751-62.
89. Audenaert K, Godenir F, Geerts P, van Gils L, Detraux J. IMPACT (Invega in the Management of Patients in the ACUTE seTting): Results from a Belgian study using paliperidone extended-release in the management of psychotic patients with acute agitation and/or aggression. *Acta Psychiatr Belg* 2013;113(4): 21-30.
90. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, Dubois V, Gillain B, Delatte B, Floris M, Mallet L, Stillemans E, Pirson O, Detraux J. La comédication dans la schizofrenie. *Neurone* 2008;13(7) (Suppl).
91. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013;27(12):1021-48.
92. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull* 2010;36(2):239-42.
93. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;(441):1-47.
94. Lin CC, Huang TL. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry* 2013;54(8):1210-4.
95. Fink M. Catatonia: a syndrome appears, disappears, and is rediscovered. *Can J Psychiatry* 2009;54(7):437-45.
96. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1023-33.
97. Marder SR, Sorsaburu S, Dunayevich E, et al. Case reports of postmarketing adverse event experiences with olanzapine intramuscular treatment in patients with agitation. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):433-41.
98. Wilson MP, MacDonald K, Vilke GM, Feifel D. Potential complications of combining intramuscular olanzapine with benzodiazepines in emergency department patients. *J Emerg Med* 2012;43(5):889-96.
99. Wilson MP, Minassian A, Bahramzi M, Campillo A, Vilke GM. Despite expert recommendations, second-generation antipsychotics are not often prescribed in the emergency department. *J Emerg Med* 2014;46(6):808-13.
100. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13(1):26-34.
101. Muzyk AJ, Rivelli SK, Jiang W, Heinz H, Rayfield A, Gagliardi JP. A computerized physician order entry set designed to improve safety of intravenous haloperidol utilization: a retrospective study in agitated hospitalized patients. *Drug Saf* 2012;35(9):725-31.
102. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 10:13-21.
103. Bosanac P, Hollander Y, Castle D. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australas Psychiatry* 2013; 21(6): 554-62.
104. De Filippis S, Cuomo L, Lionetto L, et al. Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy* 2013; 33(6):603-14.
105. Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29(1): 83-8.
106. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(12): 1869-79.
107. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(5):e1-13.
108. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 990-999.
109. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158(4): 518-526.
110. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4): 600-610.
111. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(4): 715-723.
112. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, «just the facts» 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010; 122(1-3): 1-23.
113. Floris M, Masson AM, De Nayer A, Domken AM, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Delatte B, Pirson O, Stillemans E, Detraux J. La polymédication antipsychotique dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(4)(Suppl).
114. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Dosing of second-generation antipsychotic medication in a state hospital system. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):388-91.
115. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):230-40.
116. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1163-71.
117. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):176-80.
118. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):352-60.
119. Chang YC, Lane HY, Yang KH, Huang CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):554-9.

120. Leucht S, Shamsi SA, Busch R, Kissling W, Kane JM. Predicting antipsychotic drug response - replication and extension to six weeks in an international olanzapine study. *Schizophr Res* 2008;101(1-3):312-9.
121. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2063-5.
122. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(2):581-90.
123. Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Early improvement as a predictor of remission and prediction of schizophrenia: Results from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2009;24(8):501-6.
124. Schreiner A, Hoeben D, Tessier C, et al. Predictors for high treatment response in acute patients with schizophrenia. Poster presented at the 2nd Schizophrenia International Research Society (SIRS) Conference, 10-14 April 2010, Florence Italy.
125. Lin CH, Chou LS, Lin CH, et al. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1522-7.
126. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al. Early and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(6):277-83.
127. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37(4):788-99.
128. Haase HJ. [Dosage of neuroleptics (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1980; 122(50): 1808-13.
129. McEvoy JP, Kamaraju L, Nelson L, Haase H. Heremeneutics, or, the exegesis of the neuroleptic threshold. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1):64-5.
130. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
131. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010;36(1):94-103.
132. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Inleiding: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 12):5-19.
133. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(2): 269-284.
134. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567-620.
135. Schooler NR. Maintenance medication for schizophrenia: strategies for dose reduction. *Schizophr Bull* 1991;17(2):311-24.
136. Jeste DV, Maglione JE. Treating older adults with schizophrenia: challenges and opportunities. *Schizophr Bull* 2013; 39(5): 966-8.
137. National Institute for Health and Clinical Excellence Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>. Last update: 25 January 2013.
138. Taylor D, Paton C, Kapur S (2009). The Maudsley Prescribing Guidelines, Tenth Edition. Informa Healthcare, London.
139. Argo TR, Crismon ML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B (2008). Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual, Schizophrenia Treatment Algorithms. <http://www.hardding.edu/DrugInfo/PDF/TMAPAlgorithmForSchizophrenia.pdf>.
140. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
141. International Psychopharmacology Algorithm Project – Schizophrenia Algorithm, 2004. <http://www.ipap.org/schiz/>.
142. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl 12): 2-97.
143. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, Lieberman J, Schooler NR. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28(1):5-16.
144. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134(2-3):219-25.
145. Kissling W (1991). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia (Proceeding of a Consensus Conference held April 19-20, 1989, in Bruges). Berlin: Springer-Verlag.
146. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):497-502.
147. Constant E, Geerts P. Cercle de Discussion Belge sur la Rémission Fonctionnelle. La rémission fonctionnelle dans la schizophrénie – une perspective belge. *Acta Psychiatr Belg* 2013;113(1): 23-40.
148. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytma S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70(9):913-20.
149. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30(7):1206-27.
150. Fabrizio 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.
151. 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.
152. 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.
153. Szegedi A, Angheliescu 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.
154. Lammers CH, Deuschle M, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Heese C, Heuser I. Coadministration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients—clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(2):76-7.
155. Wetzel H, Angheliescu 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.
156. 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.
157. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(1):69-71.
158. 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.
159. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(6):305-13.
160. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-22.
161. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadjz 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.
162. 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.
163. de Jong J, Hoogenboom B, van Troostwijk LD, de Haan L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(2):219-20.
164. 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.
165. Hori T, Makabe K, Nemoto K, Asada T. Hypersalivation induced by olanzapine with fluvoxamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(4):758-60.
166. Kuo FJ, Lane HY, Chang WH. Extrapyramidal symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):483-4.
167. Rouleau B, Vincent P, Martel J. Le monitoring thérapeutique de la clozapine: une nécessité clinique. *Pharmactuel* 2008;41(2):87-93.
168. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46(3):262-73.
169. Humair J-P. Arrêt du tabac chez les patients avec un trouble psychiatrique. *Rev Med Suisse* 2009;5:1472-1475.
170. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(3):141-3.
171. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(2):178-84.
172. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010;44(4):727-32.
173. Communication personnelle avec la pharmacie de l'UPC, campus Kortenberg
174. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé) <http://www.fagg-afmps.be/fr/>

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

