

Antipsychotica bij patiënten met een dubbeldiagnose schizofrenie en middelenmisbruik

Een literatuuroverzicht

T. H. LANGE, W. VAN DEN BRINK, P. J. J. HANNEMAN

ACHTERGROND Schizofrenie en middelenmisbruik komen zeer frequent samen voor. Antipsychotica worden vaak voorgeschreven aan deze groep. Het is echter de vraag of er wel voldoende bewijs is voor een gunstig antipsychotisch effect bij deze patiënten.

DOEL Het geven van een overzicht van de huidige kennis betreffende het antipsychotische effect van antipsychotica bij patiënten met schizofrenie en middelenmisbruik.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van PubMed en PsychLit, handboeken en referenties uit de gebruikte literatuur. Als zoektermen werden gebruikt: addiction, schizophrenia, dual diagnosis, substance abuse, antipsychotics, neuroleptics, refractoriness, effectiveness; en per middel onder meer cocaïne, cannabis, opiates en alcohol, drug interactions en side effects.

RESULTATEN De gevonden onderzoeken zijn zeer verschillend van opzet en vertonen in het algemeen veel methodologische beperkingen. Daardoor is het onmogelijk eenduidige conclusies te trekken. Diverse publicaties wijzen echter op een relatief gunstig effect van moderne antipsychotica (met name clozapine) zowel op de positieve symptomen van schizofrenie als op het gebruik van middelen.

CONCLUSIE Systematisch onderzoek is noodzakelijk naar de effectiviteit van antipsychotica bij patiënten met een dubbeldiagnose schizofrenie en middelenmisbruik. Er zijn enige aanwijzingen voor een gunstig effect van moderne antipsychotica. Wellicht dient men bij deze groep het voorschrijven van clozapine vaker te overwegen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)4, 219-228]

TREFWOORDEN antipsychotica, comorbiditeit, dubbeldiagnose, middelenmisbruik, schizofrenie

Er is veel gepubliceerd over de behandeling van schizofrenie en het gebruik van antipsychotica bij deze ziekte. Over mogelijke interacties tussen drugs en antipsychotica en over de effectiviteit van deze medicatie bij 'comorbide' druggebruik is echter opvallend weinig bekend.

Dit is opmerkelijk, aangezien niet duidelijk is of de gerapporteerde effectiviteit van antipsycho-

tica bij patiënten met schizofrenie wel van toepassing is op patiënten met schizofrenie en gelijktijdig druggebruik – een combinatie die in de klinische praktijk vaak voorkomt (levensprevalentie 20-70% van comorbide middelenmisbruik/verslaving bij schizofrenie; Kramer 1997). Het gaat daarbij vooral om alcohol, cannabis en cocaïne, maar ook wel om andere stimulantia en opiaten (en

combinaties daarvan). Men kan zich afvragen of, en in hoeverre, het persisterende gebruik van deze psychotrope stoffen het antipsychotische effect van antipsychotica (negatief) beïnvloedt. Bovendien zijn er aanwijzingen dat middelenmisbruik een verhoogde kans geeft op bepaalde bijwerkingen van klassieke antipsychotica, zoals tardieve dyskinesie bij gebruik van cannabis en alcohol (Bailey e.a. 1997; Dixon e.a. 1992; Olivera e.a. 1990; Zaretsky e.a. 1993), en acute dystonie bij cocaïnegebruik (Van Harten e.a. 1998). Ook andere extrapiramidale verschijnselen, zoals rigiditeit, acathisie en tremoren, worden vaker beschreven bij middelenmisbruik (Duke e.a. 1994; Salyers & Mueser 2001).

De dubbeldiagnose van schizofrenie en middelenmisbruik is geassocieerd met een ongunstig beloop en wordt gekenmerkt door frequente heropnames, een lager niveau van functioneren en een geringe therapietrouw. Vaak wordt in deze opsomming ook een slechte therapierespons genoemd, zonder dat hiervoor een duidelijke onderbouwing wordt gegeven. Gezien het feit dat middelengebruik meestal een exclusiecriteria is bij dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken, is er weinig tot geen 'hard' bewijs (*evidence*) beschikbaar.

Omdat de klinische relevantie van het onderwerp hoog is, wordt er hier een overzicht en interpretatie gegeven van de beschikbare literatuur; ondanks de methodologische beperkingen van de meeste onderzoeken.

METHODE

Aan de hand van verschillende zoektermen en combinaties daarvan werd gezocht naar publicaties (zonder beperking van de tijdsperiode) via PubMed en PsychLit. De gebruikte termen waren: 'addiction', 'schizophrenia', 'dual diagnosis', 'substance abuse', 'antipsychotics', 'neuroleptics', 'refractoriness', 'effectiveness'; en per middel onder meer 'cocaïne', 'cannabis', 'opiates' en 'alcohol', 'drug interactions' en 'side effects'. Tevens werd gebruikgemaakt van relevante literatuurverwijzingen in de gevonden publicaties en handboeken op het gebied van dubbel-

diagnose. Aangezien er slechts weinig onderzoeken direct aan de vraagstelling en methodologische eisen voldeden, werden alle gevonden publicaties doorgenomen, teneinde hieruit eventuele relevante informatie in de beschouwing te betrekken.

RESULTATEN

Klassieke antipsychotica Met de gevonden zoektermen werden ruim 70 relevante publicaties gevonden, waaronder veel beschouwende artikelen en overzichtsartikelen. Er werden verschillende publicaties gevonden over dierexperimenteel onderzoek (bijvoorbeeld over het effect van antipsychotica op 'craving' naar drugs) en over onderzoek naar het effect van antipsychotica op craving en middelenmisbruik bij patiënten zonder schizofrenie. Deze, weliswaar vanuit theoretisch oogpunt zeer interessante artikelen, zijn hier buiten beschouwing gelaten.

Uiteindelijk bleven ruim 20 onderzoeken over die mogelijk antwoord konden geven op de vraag naar het antipsychotische effect van antipsychotica bij patiënten met schizofrenie en middelenmisbruik. Aangezien er tevens vaak werd ingegaan op het effect van deze medicatie op het middelenmisbruik bij patiënten met schizofrenie, is dit aspect ook in de beschouwing betrokken.

De onderzoeken vertoonden grote verschillen wat betreft vraagstelling, opzet en meetmethode. Een aantal onderzoeken vergeleek de kenmerken van patiënten met schizofrenie met en zonder middelenmisbruik, waarbij het effect van antipsychotica slechts een onderdeel van het onderzoek betrof of onverwacht aan het licht kwam. Vaak vond het middelenmisbruik plaats (of werd gemeten) voorafgaand aan het onderzoek, zodat geen antwoord gegeven werd op de vraag welk effect persisterend middelenmisbruik zou kunnen hebben bij gebruik van antipsychotica. Andere onderzoeken richtten zich echter juist op het beloop van het middelenmisbruik en craving tijdens de behandeling. De interventieonderzoeken waren vaak beperkt van omvang en vertoonden tevens andere

methodologische beperkingen, zoals het ontbreken van een controlegroep, randomisatie of blinding. Met dergelijke data is het uiteraard niet mogelijk een kwantitatieve meta-analyse te verrichten.

Wat opvalt bij het bestuderen van de beschikbare literatuur, is dat er meer bekend is over de effectiviteit van moderne dan van klassieke antipsychotica. Er zijn maar weinig onderzoeken waarin een directe vergelijking wordt gemaakt tussen verschillende (typen) antipsychotica.

Diverse overzichtsartikelen en handboeken wijzen op een verlaagde antipsychotische effectiviteit van klassieke antipsychotica bij een dubbel-diagnose van schizofrenie en middelenmisbruik (o.m. Buckley 1998; Mueser e.a. 1992; Mueser & Drake 2003; Ziedonis & D'Avanzo 1998). In tabel 1 zijn 5 relevante onderzoeken opgenomen die hiervoor empirische aanwijzingen bevatten. Het meest geciteerde onderzoek is waarschijnlijk dat van Bowers e.a. uit 1990. Zij onderzochten 35 psychotische jongemannen met verschillende hoofdiagnosen, die (waarschijnlijk op voorstel van de behandelaar; niet-gerandomiseerd) werden behandeld met haloperidol of perfenazine, gedoseerd op basis van hun lichaamsgewicht. De druggebruikende patiënten toonden een minder goede respons, door de auteurs benoemd als een 'neurolepticrefractoriness'. Vergelijkbare bevindingen werden gerapporteerd door Sokolsky e.a. (1994). Een andere aanwijzing voor de negatieve invloed van druggebruik op het antipsychotisch effect is te vinden in 3 onderzoeken (zie tabel 1) waaruit bleek dat hogere doseringen antipsychotica werden voorgeschreven bij druggebruikende psychotische patiënten (D'Mello e.a. 1995; Seibyl e.a. 1993; Swoford e.a. 2000). De auteurs vroegen zich daarbij af of er sprake zou zijn van een effect op receptorniveau of van een effect op de farmacokinetiek middels enzyminductie. Helaas vermelden de publicaties geen plasmaspiegels. Het blijft in al deze onderzoeken echter onduidelijk op grond van welke overwegingen de doseringen werden vastgesteld of verhoogd.

In tegenstelling tot bovenbeschreven bevin-

dingen werd in een onderzoek van Dixon e.a. (1991) geen significant verschil gevonden in antipsychoticadosering tussen patiënten met en zonder middelenmisbruik. De auteurs beschreven juist een gunstiger uitkomst bij de druggebruikende patiënten na opname en behandeling. Zij veronderstelden dat er sprake was van selectie: wellicht was de groep druggebruikers relatief gezond, aangezien de meest zieke patiënten niet in staat zouden zijn om aan drugs te komen. De lagere symptoomscores van deze druggebruikers bij ontslag zouden echter ook het gevolg kunnen zijn van het staken van het druggebruik tijdens opname.

In het algemeen wordt bij klassieke antipsychotica beschreven dat zij geen effect hebben op het middelenmisbruik of dit juist doen toenemen, mogelijk als een vorm van zelfmedicatie tegen de bijwerkingen. Daartegenover staan enkele positieve bevindingen bij het gebruik van flupentixol, een antipsychoticum dat wegens zijn gemengde D₁-, D₂- (dopamine) en 5HT-2a- (serotonine) antagonisme wellicht niet tot de klassieke antipsychotica gerekend zou moeten worden (Levin e.a. 1998 t.a.v. cocaïnegebruik en craving; Soyka e.a. 2003 t.a.v. alcoholmisbruik en craving). In het onderzoek van Soyka e.a. (2003) was er echter slechts een beperkt effect van flupentixol op de psychotische symptomen.

Moderne antipsychotica Net als bij de klassieke antipsychotica zijn er over de effectiviteit van moderne antipsychotica geen systematisch opgezette, dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken te vinden bij patiënten met een dubbel-diagnose schizofrenie en middelenmisbruik of -afhankelijkheid. Wel is onderzocht of er een verschil in antipsychotisch effect van bepaalde antipsychotica aantoonbaar is tussen patiënten met en zonder middelenmisbruik. Naast enkele gevalbeschrijvingen werden onderzoeken gevonden naar de effectiviteit van clozapine, olanzapine en risperidon bij psychotische patiënten (meestal in het kader van schizofrenie). Het waren meestal open onderzoeken waarbij therapieresistente patiënten werden geïncludeerd en waarbij

TABEL 1 Onderzoeken naar de effectiviteit van klassieke antipsychotica bij patiënten met een dubbeldiagnose schizofrenie en middelenmisbruik					
Onderzoek	Type onderzoek	n	Interventie/methode	Resultaten	Opmerkingen*
Bowers e.a. 1990	N, P, PH	35	Haloperidol of perfenazine	Minder goede respons bij druggebruik	Heterogene diagnosegroep; indeling wel/niet-gebruiker dubieus
Dixon e.a. 1991	N, P, PH	83	Bepalen middelenmisbruik; vergelijking demografische data en beloop bij opname en behandeling druggebruikers vs. niet-gebruikers; data over redenen voor misbruik	Geen verschil aantoonbaar in antipsychoticadoses (wel erg grote spreiding); gunstiger prognose na opname bij druggebruik	
D'Mello e.a. 1995	N, P, PH	58	Verskillende klassieke antipsychotica	Hogere doses antipsychotica bij druggebruik	Heterogene diagnosegroep
Levin e.a. 1998	CO, N, P, PH	8	Omzetting van klassiek antipsychoticum (n=7) of risperidon (n=1) op flupentixol-depotpreparaat bij van cocaïne afhankelijke patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis	Afname positieve en negatieve symptomen en afname cocaïnemisbruik en craving	Geen controlegroep
Seibyl e.a. 1993	N, PH, Re, D	79	Verskillende klassieke antipsychotica; evaluatie cocaïnegebruik en andere drugs (subgroepen) in schizofreniekliniek	Hogere doses antipsychotica bij cocaïnegebruik en aan cocaïne gerelateerde opnames; tevens slechter beloop, vaker opname en suïcidale gedachten	Levenslang druggebruik; wisselend medicatiebeleid gedurende de periode (22 jaar); geen spiegelbepalingen
Sokolsky e.a. 1994	N, P + Re, PH	113	Verskillende klassieke antipsychotica	Auditieve en tactiele hallucinaties meer therapieresistent bij druggebruik	Heterogene diagnosegroep; indeling wel/niet-gebruiker dubieus
Soyka e.a. 2003	CO, P	27	Omzetting op flupentixoldepotpreparaat 10-60 mg (gemiddeld 32 mg) per 2 weken bij schizofrenie en alcoholafhankelijkheid	Afname/abstinentie alcoholmisbruik en craving; beperkt effect op psychotische symptomen; lagere serumspiegels	Geen controlegroep; hoge drop-out
Swofford e.a. 2000	N, Re, PH, D	262	Verskillende klassieke antipsychotica; kenmerken patiënten met dubbeldiagnose vs. niet-gebruikers (ambulant)	Hogere doses antipsychotica bij 'current' druggebruik, niet bij alcoholgebruik	

N = naturalistische follow-up; CO = cross-over; P = metingen prospectief; Re = metingen retrospectief; R = randomisatie; B = blinding (indien niet vermeld: open onderzoek); PH = post-hoc-analyse; D = dossieronderzoek; ACT = Assertive Community Treatment (intensieve zorg, lage case load per behandelaar)

* Alleen de meest opvallende opmerkingen worden hier vermeld. De belangrijkste beperkingen worden weergegeven bij type onderzoek en patiëntenaantallen. Bijna alle onderzoeken hebben tekortkomingen op het gebied van de selectie van de patiënten en het vaststellen van de diagnose middelenmisbruik/afhankelijkheid.

post hoc naar het verschil tussen druggebruikers en niet-druggebruikers is gekeken. Uiteraard is het lastig retrospectief vast te stellen welke andere factoren van invloed kunnen zijn geweest. De patiënten gebruikten steeds orale medicatie; de intramusculaire toedieningsvorm van risperidon is voor zover ons bekend nog niet onderzocht bij de bedoelde patiëntengroep. In tabel 2 staan de gevonden onderzoeken vermeld.

Twee publicaties meldden een gunstig effect

van behandeling met clozapine. De resultaten in de groep met middelenmisbruik waren net zo goed als of zelfs beter dan in de groep patiënten zonder middelenmisbruik (Buckley e.a. 1994; Kelly e.a. 2003). De auteurs concludeerden dat middelenmisbruik in ieder geval geen contra-indicatie vormt voor het gebruik van clozapine. Voor olanzapine zijn er ook twee relevante onderzoeken met aanwijzingen voor een gunstig effect bij patiënten met schizofrenie en middelenmisbruik (Conley

e.a. 1998; Littrell e.a. 2001). Er is slechts één publicatie over het effect van risperidon op de psychotische symptomen bij patiënten met schizofrenie en comorbide middelenmisbruik (Albanese 2001).

Naast de hierboven beschreven onderzoeken naar het effect op de symptomen van schizofrenie, zijn er diverse publicaties die het belang van de moderne antipsychotica voor het terugdringen van het middelenmisbruik bij patiënten met schizofrenie beschrijven (zie tabel 2). In het bijzonder worden er zeer gunstige resultaten van clozapine beschreven, met hoge percentages abstinentie of een sterke afname van het middelenmisbruik (Drake e.a. 2000; Zimmet e.a. 2000). Er bleek geen duidelijk verband tussen de afname van het middelengebruik en de afname van de psychopathologie, behalve op de subschaal voor anergie (negatieve symptomen).

Ook bij het gebruik van olanzapine is wel melding gemaakt van een afname van het middelenmisbruik. Het betreft hier – naast gevalbeschrijvingen en kleine pilot studies – vooral het wat grotere onderzoek (n=30) van Littrell e.a. (2001). Zij vonden, naast het hierboven reeds beschreven gunstige effect op de positieve symptomen, een sterke afname en veelal remissie van het alcohol- en druggebruik: 70% volledige en 30% partiële remissie van alcohol en cannabis na 1 jaar; het cocaïnegebruik was al na 3 maanden door alle patiënten gestaakt. Het betrof een prospectief, weliswaar open, onderzoek, waarbij een klassiek antipsychoticum werd vervangen door olanzapine en waarbij zowel het middelengebruik als de psychotische symptomatologie vrij gedetailleerd in kaart werden gebracht. In tegenstelling tot verschillende andere onderzoeken werden er ook urinecontroles gedaan. Naast het onderzoek van Littrell e.a. werden er nog twee publicaties met een gunstig effect van olanzapine op middelenmisbruik gevonden. Deze onderzoeken worden hieronder bij de ‘vergelijkende onderzoeken’ besproken (Green e.a. 2003; Tsuang e.a. 2002).

Er zijn ook aanwijzingen voor een afname van het middelenmisbruik bij patiënten met schizofrenie bij het gebruik van risperidon. Casas Bru-

gué volgde 165 van opiaat afhankelijke psychotische patiënten (met vooral schizofrenie en schizoaffectieve stoornis), waarvan slechts 18% het opiaatgebruik hervatte bij gebruik van risperidon (Rubio Valladolid & Casas Brugué 2001). De duidelijkste aanwijzing voor een gunstig effect van risperidon op het gebruik van middelen is te vinden in het onderzoek van Smelson e.a. (2002). Zij onderzochten in totaal 18 van cocaïne afhankelijke patiënten met schizofrenie, waarbij het effect van risperidon werd vergeleken met dat van klassieke antipsychotica (enkelblind, niet gerandomiseerd). Risperidon leidde tot een grotere afname van ‘cue elicited craving’ en een geringere terugval in cocaïnemisbruik.

Zoals hierboven beschreven zijn er van clozapine, olanzapine en risperidon gunstige resultaten beschreven bij patiënten met schizofrenie en middelenmisbruik. Recent werd een onderzoek gepubliceerd waarin clozapine en risperidon direct werden vergeleken wat betreft het effect op alcohol- en cannabismisbruik bij patiënten met schizofrenie (Green e.a. 2003). Bij clozapine bleek er veel vaker sprake van volledige abstinentie (54%) dan bij risperidon (13%).

Bovenstaand overzicht zou wellicht de indruk kunnen wekken dat moderne antipsychotica een beter effect hebben bij patiënten met een dubbel-diagnose, op zowel de (positieve en negatieve) symptomen van schizofrenie als op het middelenmisbruik. Het betreft echter meestal onderzoeken naar een bepaald middel, zonder dat dit direct wordt vergeleken met een ander medicament of met een placebo. Wel zijn er enkele onderzoeken die een positief effect beschrijven na omzetting van een klassiek naar een modern middel (Brown e.a. 2003; Littrell e.a. 2001), maar dit is nog geen bewijs van een beter effect in het algemeen, tenslotte kan elke medicatiewijziging bij een individuele patiënt een verbetering te zien geven.

Tsuang e.a. (2002) beschrijven in een ‘letter to the editor’ het begin van een vergelijkend onderzoek tussen haloperidol en olanzapine (waarvan voor zover ons bekend helaas nog geen verdere re-

TABEL 2 Onderzoeken naar de effectiviteit van moderne antipsychotica bij een dubbeldiagnose schizofrenie en middelenmisbruik en onderzoeken die klassieke en moderne antipsychotica vergelijken bij deze dubbeldiagnose

Onderzoek	Type onderzoek	n	Interventie/methode	Resultaten	Opmerkingen*
Albanese 2001	N, PH	14	Risperidongebruik op post-detoxificatieafdeling bij psychose	Veilig en effectief ook in deze populatie + mogelijk effect op misbruik	Heterogene diagnosegroep; nevenmedicatie; middelengebruik niet gemeten
Brown e.a. 2003	CO	24	Continueren vs. discontinueren klassieke antipsychotica; omzetting op quetiapine	Afname drug craving bij discontinueren	
Buckley e.a. 1994	N, P, PH	118	Clozapine gedurende 6 maanden	Gelijk effect bij druggebruik en niet-gebruik	Geen data over gebruik tijdens het onderzoek
Conley e.a. 1998	P, PH	60	10-25 mg olanzapine bij therapieresistente opgenomen patiënten; 7 weken	Even goed effect bij druggebruik en niet-gebruik	Beginmetingen 8 weken tevoren, bij een eerder onderzoek; patiënten reeds 6 maanden drugvrij; mogelijk onderrapportage misbruik
Drake e.a. 2000	N, P, PH	151	ACT bij dubbeldiagnose met een subgroep met clozapine vs. andere antipsychotica	79% remissie alcohol vs. 34% zonder clozapine; 63% remissie drugs vs. 30%	
Green e.a. 2003	N, V, Re	41	Effect clozapine vs. risperidon (gedurende > 1 jaar) bij dubbeldiagnose op gebruik alcohol en cannabis; metingen op basis van dossier en behandelaar	Vaker volledige abstinentie alcohol en cannabis met clozapinegebruik (54%) vs. risperidon (13%)	Meetmethode subjectief en kwalitatief; geen urinecontrole; effect van frequent lab bij clozapine
Kelly e.a. 2003	N, Re, PH	45	Ambulante voortzetting van clozapinebehandeling bij medicatiere-sistentie	Betere respons en lagere BPRS-score bij druggebruikers bij ontslag; even vaak heropname	Middelenmisbruik na ontslag niet gemeten
Littrell e.a. 2001	CO, P	30	Omzetting klassiek antipsychoticum naar olanzapine bij dubbeldiagnose; 12 maanden	Afname positieve en negatieve symptomen; tevens 70% volledige en 30% partiële remissie alcohol- en cannabisgebruik; cocaïne na 3 maanden door allen gestaakt	Tevens verwijzing naar Alcoholics Anonymous of Narcotics Anonymous
Rubio Val-ladolid & Casas Brugué 2001	N, PH	113	Risperidongebruik bij opiaatafhankelijke patiënten met een psychose	18% hervatte opiaatgebruik; effectief in deze populatie + mogelijk effect op misbruik	
Smelson e.a. 2002	V, B	18	Risperidon vs. klassiek antipsychoticum bij cocaïneafhankelijkheid met schizofrenie	Afname 'cue elicited craving' en terugval in cocaïnegebruik bij risperidongebruik	
Tsuang e.a. 2002	V, B	4	Olanzapine vs. haloperidol bij cocaïnegebruik en schizofrenie	Olanzapinegebruikers toonden afname BPRS- en SANS-score, minder middelenmisbruik en craving	Doseringen wellicht niet equivalent
Zimmet e.a. 2000	N, Re, D, PH	58	Dossieronderzoek bij dubbeldiagnose; interview behandelaars in clozapinekliniek	Sterke afname/abstinentie (85%) alcohol en drugs (o.a. cannabis en cocaïne)	Meetmethode subjectief en kwalitatief, retrospectief; mogelijk effect van opname en frequent laboratoriumonderzoek

N = naturalistische follow-up; CO = cross-over; P = metingen prospectief; Re = metingen retrospectief; R = randomisatie; B = blinding (indien niet vermeld: open onderzoek); PH = post-hoc-analyse; D = dossieronderzoek; V = vergelijkingsgroep; ACT = Assertive Community Treatment (intensieve zorg, lage case load per behandelaar); BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms

* Alleen de meest opvallende opmerkingen worden hier vermeld. De belangrijkste beperkingen worden weergegeven bij type onderzoek en patiëntenaantallen. Bijna alle onderzoeken hebben tekortkomingen op het gebied van de selectie van de patiënten en het vaststellen van de diagnose middelenmisbruik/afhankelijkheid.

sultaten zijn gepubliceerd). Ze rapporteren voorlopige uitslagen over 4 cocaïnemisbrukende patiënten met schizofrenie. De 2 olanzapinegebruikers vertoonden een afname van cocaïnegebruik, craving, bijwerkingen en een afname van de scores op de *Brief Psychiatric Rating Scale* en de *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*. Een van de patiënten die haloperidol gebruikte, stopte de behandeling en de andere patiënt had last van bijwerkingen en hervatte het cocaïnegebruik. In deze publicatie wordt gesuggereerd dat klassieke antipsychotica zoals haloperidol het middelenmisbruik eerder stimuleren dan doen afnemen, mogelijk als vorm van zelfmedicatie tegen bijwerkingen. De gebruikte doseringen haloperidol (5 en 10 mg) en olanzapine (15 en 20 mg) dienen niet als equivalent beschouwd te worden; wellicht is de uitval onder haloperidolgebruikers te verklaren door het gebruik van relatief hoge doses. Het onderzoek van Drake e.a. (2000) werd hierboven reeds besproken: hierin gaf clozapinegebruik ook onder middelengebruikende patiënten veel betere resultaten dan verschillende klassieke antipsychotica. Het betrof echter een retrospectief open onderzoek, met een medicatiekeuze op klinische gronden: hierdoor kan selectiebias niet worden uitgesloten.

CONCLUSIE

Er zijn geen gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken beschikbaar over het antipsychotische effect van antipsychotica bij een dubbeldiagnose schizofrenie en middelenmisbruik. Wel zijn er onderzoeken verricht met een doorgaans open, vaak naturalistische opzet, waarin werd gepoogd een indruk te krijgen van de bedoelde effectiviteit. Vaak werd gekeken naar het verschil in antipsychotisch effect tussen patiënten met en zonder middelenmisbruik. Gezien de grote verschillen in opzet en de methodologische beperkingen –zoals beschreven bij de resultatensectie– is het niet mogelijk een kwantitatieve meta-analyse uit te voeren en dienen de conclusies bescheiden te zijn.

Klassieke antipsychotica lijken slechts een

beperkt effect te hebben op de psychotische symptomen en er worden vaak relatief hoge doses gebruikt. Het middelenmisbruik lijkt bij het gebruik van klassieke antipsychotica eerder toe dan af te nemen, waarschijnlijk mede ten gevolge van bijwerkingen. In het algemeen lijken de klassieke antipsychotica bij deze patiëntengroep een verhoogd risico van bijwerkingen te geven, zoals tardieve dyskinesie bij (alcohol- en) middelenmisbruik en acute dystonie bij cocaïnemisbruik.

Voor de moderne antipsychotica zijn er meer aanwijzingen voor een gunstig effect. Wellicht speelt hierbij publicatiebias een rol: over de moderne middelen wordt de laatste jaren misschien meer gepubliceerd, en de aandacht voor dubbeldiagnoseproblematiek is toegenomen. Bovendien is het mogelijk dat vooral gunstige resultaten worden gepubliceerd. Diverse publicaties beschrijven ook bij patiënten met een dubbeldiagnose een duidelijke afname van positieve en negatieve symptomen tijdens het gebruik van clozapine, olanzapine en – in mindere mate – risperidon. Bovendien lijken deze antipsychotica een duidelijke afname te geven van het middelenmisbruik en de craving. Mogelijk speelt hierbij een rol dat de moderne antipsychotica vooral aangrijpen op de D1- en 5HT_{2a}-receptoren. Ook neigen patiënten door het gunstiger bijwerkingenprofiel wellicht minder tot zelfmedicatie met alcohol of drugs.

AANBEVELINGEN

Verschiedende buitenlandse overzichtsartikelen en handboeken vermelden moderne antipsychotica als eerste keus bij de behandeling van patiënten met schizofrenie en middelenmisbruik (o.a. Day e.a. 2003; Mueser e.a. 2003; Rubio Valladolid e.a. 2001). Zowel het bijwerkingenprofiel als het gunstige effect op de symptomatologie van schizofrenie en het middelenmisbruik achten de auteurs hierbij van belang. Bij een slechte therapietrouw, die in deze patiëntengroep veel voorkomt, kan men als tweede keus depotmedicatie overwegen. Wanneer men ook hierbij de voorkeur geeft aan een modern antipsychoticum, kan men

inmiddels ook kiezen voor risperidon in depotvorm. Dit middel is (net als vele andere) echter nog niet onderzocht bij de bedoelde patiëntengroep. Het is nog niet erg gebruikelijk om clozapine voor te schrijven aan patiënten met comorbide middelenmisbruik. Op grond van de beschikbare kennis dient men het gebruik van dit geneesmiddel bij deze groep vaker te overwegen, zeker in het geval van therapieresistentie, maar wellicht ook eerder.

Het zojuist gepresenteerde overzicht van de beschikbare literatuur geeft aan dat er weliswaar aanwijzingen zijn die bovenstaande aanbevelingen ondersteunen, maar er is nog geen hard wetenschappelijk bewijs (evidence). Systematisch opgezet, prospectief vergelijkend onderzoek is noodzakelijk, met daarbij ook urinecontroles op middelengebruik en concentratiecontroles van de gebruikte medicatie. Gezien de beperkte therapietrouw en het wisselende patroon van middelenmisbruik bij de patiëntengroep zal het lastig zijn dergelijk onderzoek op voldoende grote schaal op te zetten. Men zou ook kunnen denken aan een cross-overonderzoeksopzet, waarbij de patiënt zijn eigen controle vormt door dubbelblinde omzetting van een klassiek naar een modern middel.

LITERATUUR

- Albanese, M.J. (2001). Safety and efficacy of risperidone in substance abusers with psychosis. *The American Journal on Addictions*, 10, 190-191.
- Bailey, L.G., Maxwell, S., & Brandabur, M.M. (1997). Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 177-181.
- Bowers, M.B., Jr., Mazure, C.M., Nelson, J.C., e.a. (1990). Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 81-85.
- Brown, E.S., Nejtek, V.A., Perantie, D.C., e.a. (2003). Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 384-388.
- Buckley, P.F. (1998). Substance abuse in schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl. 3), 26-30.
- Buckley, P., Thompson, P., Way, L., e.a. (1994). Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*, 151, 385-389.
- Conley, R.R., Kelly, D.L., & Gale, E.A. (1998). Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophrenia Research*, 33, 95-101.
- Day, E., Georgiou, G., & Crone, I. (2003). Pharmacological management of substance misuse in psychosis. In H.L. Graham, A. Copello, M.J. Birchwood e.a. (Red.), *Substance misuse in psychosis: approaches to treatment and service delivery* (pp. 259-280). Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons.
- Dixon, L., Haas, G., Weiden, P.J., e.a. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*, 148, 224-230.
- Dixon, L., Weiden, P.J., Haas, G., e.a. (1992). Increased tardive dyskinesia in alcohol-abusing schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 33, 121-122.
- D'Mello, D.A., Boltz, M.K., & Msibi, B. (1995). Relationship between concurrent substance abuse in psychiatric patients and neuroleptic dosage. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 21, 257-265.
- Drake, R.E., Xie, H., McHugo, G.J., e.a. (2000). The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 441-449.
- Duke, P.J., Pantelis, C., & Barnes, T.R. (1994). South Westminister schizophrenia survey. Alcohol use and its relationship to symptoms, tardive dyskinesia and illness onset. *British Journal of Psychiatry*, 164, 630-636.
- Green, A.I., Burgess, E.S., Dawson, R., e.a. (2003). Alcohol en cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophrenia Research*, 60, 81-85.
- Harten, P.N. van, van Trier, J.C.A.M., Horwitz, E.H., e.a. (1998). Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 128-130.
- Kelly, D.L., Gale, E.A., & Conley, R.R. (2003). Clozapine treatment in patients with prior substance abuse. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 111-114.
- Kramer, B.L.I.A.M. (1997). Psychotische stoornissen en verslavingsproblematiek: prevalentie, diagnostiek en behandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 39, 791-801.
- Levin, F.R., Evans, S.M., Coomaraswamy, S., e.a. (1998). Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 24, 343-360.
- Littrell, K.H., Petty, R.G., Hilligoss, N.M., e.a. (2001). Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse.

- Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 217-221.
- Mueser, K.T., Bellack, A.S., & Blanchard, J.J. (1992). Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 845-856.
- Mueser, K.T., & Drake, R.E. (2003). Integrated dual disorder treatment in New Hampshire (USA). In H.L. Graham, A. Copello, M.J. Birchwood e.a. (Red.), *Substance misuse in psychosis: approaches to treatment and service delivery* (pp. 93-105). Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons.
- Olivera, A.A., Kiefer, M.W., & Manley, N.K. (1990). Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 16, 57-66.
- Rubio Valladolid, G., & Casas Brugué, M. (2001). Revision del tratamiento de la esquizofrenia en individuos con abuso de drogas. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 29, 124-130.
- Salyers, M.P., & Mueser, K.T. (2001). Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 109-123.
- Seibyl, J.P., Satel, S.L., Anthony, D., e.a. (1993). Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 31-37.
- Smelson, D.A., Losonczy, M.F., Davis, C.W., e.a. (2002). Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 671-675.
- Sokolski, K.N., Cummings, J.L., Abrams, B.I., e.a. (1994). Effects of substance abuse on hallucination rates and treatment responses in chronic psychiatric patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 380-387.
- Soyka, M., Aichmüller, C., von Bardeleben, U., e.a. (2003). Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: results from an open clinical study. *European Addiction Research*, 9, 65-72.
- Swofford, C.D., Scheller-Gilkey, G., Miller, A.H., e.a. (2000). Double jeopardy: schizophrenia and substance use. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 26, 343-353.
- Tsuang, J., Marder, S.R., Han, A., e.a. (2002). Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 1180-1181.
- Zaretsky, A., Rector, N.A., Seeman, M.V., e.a. (1993). Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophrenia Research*, 11, 3-8.
- Ziedonis, D.M., & D'Avanzo, K. (1998). Schizophrenia and substance abuse. In H.R. Kranzler & B.J. Rounsaville (Red.), *Dual Diagnosis and Treatment, substance abuse and comorbid medical and psychiatric disorders* (pp. 427-465). NY: Marcel Dekker.
- Zimmer, S.V., Strous, R.D., Burgess, E.S., e.a. (2000). Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 94-98.

AUTEURS

T.H. LANGE was ten tijde van dit literatuuronderzoek arts-assistent in opleiding tot psychiater bij GGZ Buitenamstel te Amsterdam, alwaar zij nu werkt als psychiater bij de crisisdienst en het Rehabteam.

W. VAN DEN BRINK is arts-epidemioloog en als hoogleraar Verslavingszorg verbonden aan het Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, en directeur van het Amsterdam Institute for Addiction Research te Amsterdam.

P.J.J. HANNEMAN is psychiater en manager van het cluster acute psychiatrie en opleider sociale psychiatrie bij GGZ Buitenamstel in Amsterdam.

Correspondentieadres: T.H. Lange, GGZ Buitenamstel, Koninginneweg 62, 1075 EB Amsterdam. Tel.: (020) 5773677. E-mail: tamarl@ggzba.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-9-2004.

SUMMARY

Effectiveness of antipsychotics in patients suffering from both schizophrenia and substance abuse: a literature review – T.H. Lange, W. Van den Brink, P.J.J. Hanneman –

BACKGROUND Schizophrenia and substance abuse often occur together in the same patient. Antipsychotics are frequently prescribed for this group of patients. However, there is doubt about whether these drugs actually have beneficial effect on these patients. Evidence is lacking.

AIM To review our current knowledge concerning the effects of antipsychotics on patients suffering from both schizophrenia and substance abuse.

METHOD A literature search was conducted using PubMed and PsychLit, using as key words addiction, schizophrenia, dual diagnosis, substance abuse, antipsychotics, neuroleptics, refractoriness, effectiveness, and for each substance cocaine, cannabis, opiates and alcohol, drug interactions and side effects. We also consulted manuals and articles listed in the bibliographic references of the literature we used.

RESULTS The designs of the articles we studied differed greatly and nearly all the investigations had methodological flaws. Therefore, we cannot draw any firm conclusions. However, several publications indicate that modern antipsychotics (particularly clozapine) have a fairly beneficial effect on the symptoms of both schizophrenia and substance abuse.

CONCLUSION More systematic research is needed into the effects of antipsychotics in patients suffering from both schizophrenia and substance abuse. There is some evidence that modern antipsychotics have a more favourable effect than classical antipsychotics. Perhaps clozapine should be prescribed more often for patients with this double affliction.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)4, 219-228]

KEY WORDS antipsychotics, comorbidity, dual diagnosis, schizophrenia, substance abuse