

De zaak tegen antipsychotische medicijnen: een registratie over 50 jaar van meer kwaads dan goeds*

Robert Whitaker*

19 Rockingham St., Cambridge, MA 02139, USA

Samenvatting Hoewel het in ontwikkelde landen de norm is in de zorg om schizofreniepatiënten te blijven behandelen met neuroleptica, wordt deze praktijk niet ondersteund door het overzicht van 50 jaar onderzoek naar deze medicijnen. Een kritische beoordeling onthult dat dit zorgmodel op langere termijn slechtere resultaten oplevert, althans globaal bezien, en dat met 40% of meer van alle schizofreniepatiënten beter zou gaan als ze een dergelijke behandeling niet kregen. Evidence based zorg zou selectief gebruik van antipsychotica vereisen op basis van twee principes: (a) geen onmiddellijke toediening van neuroleptica bij patiënten in de eerste fase; (b) iedere patiënt die met neuroleptica is gestabiliseerd zou de gelegenheid moeten krijgen om geleidelijk minder van deze middelen te gaan gebruiken. Met dit model zouden de herstelpercentages aanzienlijk stijgen en zou het percentage patiënten dat chronisch ziek wordt dalen.

Inleiding

Volgens de normen in de zorg voor schizofrenie is het nodig om patiënten onbepaalde tijd antipsychotische medicijnen te blijven voorschrijven. Het bewijs voor deze praktijk komt voort uit onderzoek waaruit blijkt dat de medicijnen doeltreffend zijn bij de behandeling van acute psychotische symptomen en bij het voorkomen van terugval [1,2]. Historici voeren ook aan dat door de introductie van neuroleptica in de jaren 50 de psychiatrische ziekenhuizen leger raakten en dat dit nader bewijs vormt voor de verdiensten van deze medicijnen [3]. Toch blijven de langetermijnresultaten voor schizofrenie mager en mogelijk niet beter dan 100 jaar geleden, toen watertherapieën en frisse lucht de gebruikelijke behandelmethoden waren [4-7].

Het onderzoeksoverzicht vertoont een duidelijke paradox. De werkzaamheid van neuroleptica lijkt vast te staan maar toch is er onvoldoende bewijs dat aantoonde dat deze medicijnen het leven van patiënten op de lange termijn hebben verbeterd. Deze paradox heeft onlangs geleid tot een ongebruikelijk redactioneel artikel in *Eur. Psychiatry*,

*Mad in America: Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally Ill (Perseus Publishing, 2002).

* Tel.: +617-499-4354.

E-mail address: robert.b.whitaker@verizon.net (R. Whitaker).

waarin de vraag werd gesteld: "Zijn wij, na vijftig jaar neuroleptische medicijnen, in staat om de volgende, eenvoudige vraag te beantwoorden: Zijn neuroleptica doeltreffend bij de behandeling van schizofrenie?" [8]. Een diepgaande beoordeling van de onderzoeksliteratuur levert een verrassend antwoord op. Een overmacht aan bewijs toont aan dat de huidige zorgstandaard - voortdurende medicatietherapie voor alle patiënten met deze diagnose - meer kwaad dan goed doet.

Hebben neuroleptica de-institutionalisatie mogelijk gemaakt?

De overtuiging dat de introductie van chloorpromazine, in de VS op de markt gebracht als Thorazine, staatsziekenhuizen zou kunnen leegmaken, komt voort uit onderzoek door Brill en Patton. In het begin van de jaren 60 rapporteerden zij dat het patiëntenaantal in psychiatrische staatsziekenhuizen in de VS afnam van 558.600 in 1955 tot 528.800 in 1961. Hoewel zij de ontslagcijfers voor patiënten die met medicijnen waren behandeld niet afzetten tegen de cijfers voor placebobehandelde patiënten, concludeerden zij niettemin dat neuroleptica een rol moesten hebben gespeeld bij de daling, aangezien deze samenviel met de introductie ervan. Het feit dat de twee feiten zich tegelijkertijd voordeden, werd als bewijs gezien [9,10].

Er waren echter onmiskenbare verwarrende factoren. Begin jaren 50 drong de the Council of State Governments (Raad voor staatsregeringen)

in de VS er bij de federale regering op aan om de fiscale lasten voor de zorg van geesteszieken te delen en stelde voor "poliklinische ziekenhuizen uit te breiden en andere gemeenschapsmiddelen in te zetten om te zorgen voor mensen die hulp nodig hadden, maar niet voor ziekenhuisopname" [11,12]. Als onderdeel van deze agenda begonnen staten initiatieven op het gebied van de gemeenschapszorg te ontwikkelen, waarbij psychiatrische patiënten naar verpleeghuizen en beschermde woonvormen werden overgebracht. Het is goed mogelijk dat deze wijziging in sociaal beleid de oorzaak is geweest voor de lichte daling in de patiëntenaantallen die door Brill en Patton is waargenomen.

Bovendien was er een staat waar wél een vergelijking werd gemaakt tussen de ontslagcijfers voor schizofreniepatiënten die met en zonder medicijnen waren behandeld en de uitkomsten hiervan ondersteunen de historische aanspraak op neuroleptica niet. In een onderzoek onder 1435 mannelijke schizofreniepatiënten in de eerste fase die in 1956 en 1957 in Californische ziekenhuizen werden opgenomen, ontdekten onderzoekers dat "patiënten die met medicijnen werden behandeld gewoonlijk langere periodes in ziekenhuizen doorbrengen . . . bovendien hebben de ziekenhuizen waar een hoger percentage schizofreniepatiënten met deze medicijnen wordt behandeld meestal enigszins hogere rententiecijfers voor deze groep als geheel". Kortom, de Californische onderzoekers stelden vast dat neuroleptica, in plaats van de terugkeer van patiënten in de maatschappij te bespoedigen, eerder *een belemmering vormden* voor herstel [13].

De werkelijke periode van deinstitutionalisatie in de VS liep van 1963 tot eind jaren 70, de exodus van patiënten aangejaagd door sociaal en fiscaal beleid. In 1963 begon de federale regering enkele kosten voor de zorg van psychiatrische patiënten op zich te nemen en twee jaar later zorgde zorgverzekeringswetgeving voor ouderen en armen voor een toename van federale overheidsgelden voor de zorg voor psychiatrische patiënten, op voorwaarde dat zij niet in staatsziekenhuizen waren ondergebracht. Vanzelfsprekend reageerden staten hierop door ziekenhuispatiënten naar particuliere verpleeghuizen en opvangcentra te sturen. In 1972 werden door een wijziging in de Social Security act (de Wet op de sociale zekerheid) invaliditeitsuitkeringen aan psychiatrische patiënten toegestaan waardoor overplaatsing van patiënten in ziekenhuizen naar particuliere inrichtingen werd bespoedigd. Ten gevolge van deze wijzigingen in fiscaal beleid, daalde het aantal patiënten in psychiatrische staatsziekenhuizen in 15 jaar tijd van 504.600 tot 153.544 (1963-1978) [14].

Vaststelling van werkzaamheid: het NIMH pivot-onderzoek

Het onderzoek dat tegenwoordig nog steeds wordt aangehaald als het bewijs voor de werkzaamheid van neuroleptica bij de bedwinging van acute fasen van schizofrenie was een onderzoek van 344 patiënten in negen ziekenhuizen, uitgevoerd door het National Institute for Mental Health (Nationale Instituut voor Geestelijke Gezondheid, NIMH) begin jaren 60. Aan het eind van zes weken was 75% van de patiënten die met medicijnen werden behandeld "goed vooruitgegaan" of "zeer goed vooruitgegaan" in vergelijking tot 23% van de patiënten die placebo's toegediend kregen. De onderzoekers concludeerden dat neuroleptica niet langer slechts als "tranquillizers" maar als "antischizofrene" middelen beschouwd dienden te worden. Ogenschoonlijk was een wondermiddel gevonden voor deze verwoestende aandoening [1].

Drie jaar later deden de NIMH-onderzoekers echter verslag over de jaarresultaten van de patiënten. Tot hun grote verbazing ontdekten ze dat "patiënten die een placebobehandeling kregen minder kans liepen om opnieuw opgenomen te worden dan degenen die een van de drie actieve fenothiazines kregen" [15]. Door deze uitkomst ontstond een mogelijkheid die alles op losse schroeven zette: Terwijl de medicijnen op korte termijn doeltreffend waren, maakten ze mensen op de lange termijn wellicht biologisch gevoeliger voor psychose, wat de hogere percentages nieuwe ziekenhuisopnames aan het eind van een jaar verklaart.

De NIMH onderzoeken naar onthouding.

In het spoor van dat verontrustende rapport voerde de NIMH twee onderzoeken naar onthouding van medicatie uit. In elk van deze onderzoeken *stegen* terugvalpercentages in correlatie met de neuroleptische dosering vóór onthouding. In de twee onderzoeken kreeg slechts 7% van de patiënten aan wie placebo's werden toegediend gedurende de volgende zes maanden een terugval. Drieëntwintig procent van de patiënten die minder dan 300 mg chloorpromazine per dag kregen kreeg een terugval na onthouding van medicijnen; dit percentage liep op tot 54% voor patiënten die 300-500 mg ontvingen en tot 65% voor patiënten die meer dan 500 mg kregen. De onderzoekers concludeerden: "Er bleek een significant verband te bestaan tussen de kans op terugval en de dosis van het kalmerende medicijn dat de patiënt ontving voordat hij een placebo kreeg - hoe hoger de dosis, hoe groter de kans op terugval" [16]. De resultaten suggereerden opnieuw dat neuroleptica leidden tot een verhoging van de biologische gevoeligheid voor psychose. Deze veronderstelling werd spoedig door andere rapporten versterkt. Zelfs als patiënten hun medicijnen trouw innamen trad vaak terugval op en onderzoekers rapporteerden in 1976 dat

“terugval bij medicijntoediening ernstiger is dan wanneer geen medicijnen worden gegeven” [17]. Een retrospectief onderzoek door Bockhoven toonde eveneens aan dat patiënten chronisch ziek werden door medicijnen. Hij rapporteerde dat 45% van de patiënten die in 1947 in het Boston Psychopathic Hospital behandeld werden volgens een progressief zorgmodel de eerste vijf jaar na hun ontslag geen terugval hadden en dat aan het eind van die follow-up periode 76% met succes in de maatschappij functioneerde. Daarentegen bleef slechts 31% van de patiënten die in 1967 in een gemeentelijke zorginstelling met neuroleptica werden behandeld gedurende de daaropvolgende vijf jaar vrij van terug en als groep waren zij veel meer “sociaal afhankelijk” - van welzijnzorg en andere vormen van steun - dan de patiënten uit de cohort 1947 [18].

Behandeling met medicijnen versus experimentele vormen van zorg

Terwijl de discussie over de verdiensten van neuroleptica toenam, keerde de NIMH terug naar de vraag of pas opgenomen schizofreniepatiënten met succes behandeld konden worden zonder medicijnen. Gedurende de jaren 70 werden drie door de NIMH gefinancierde onderzoeken naar deze mogelijkheid uitgevoerd en in elk ervan ging het beter met pas opgenomen patiënten die zonder medicijnen werden behandeld dan met patiënten die op conventionele wijze werden behandeld.¹

In 1977 rapporteerde Carpenter dat slechts 35% van de patiënten zonder medicatie in zijn onderzoek binnen een jaar na ontslag een terugval kreeg, in vergelijking tot 45% van degenen die met neuroleptica waren behandeld. De patiënten zonder medicatie hadden ook minder last van depressie, afgestompte emoties en vertraagde bewegingen [20]. Een jaar later rapporteerden Rappaport et al. [21] dat in een onderzoek van 80 jonge mannelijke schizofreniepatiënten die in een staatsziekenhuis waren opgenomen slechts 27% van de patiënten

¹ Begin jaren '60 leidde May een onderzoek waarin vijf behandelvormen werden vergeleken: medicijnen, ECT, psychotherapie, psychotherapie plus medicijnen en milieutherapie. Op korte termijn reageerden de patiënten die met medicijnen werden behandeld het best. Dientengevolge werd het aangehaald als bewijs dat schizofreniepatiënten niet met psychotherapie konden worden behandeld. De lange-termijnresultaten lieten echter een genuanceerder beeld zien. Negenenvijftig procent van de patiënten die in eerste instantie met milieutherapie maar zonder medicijnen werden behandeld, werden in de beginfase van het onderzoek met succes ontslagen en deze groep “functioneerde in de follow-up(fase) minstens even goed, zo niet beter dan de succesgevallen van de andere behandelingen”. Daarom voerde het May-onderzoek aan dat een meerderheid van de patiënten in de eerste fase op de lange termijn het beste zou functioneren als zij aanvankelijk werden behandeld met “milieutherapie” in plaats van medicijnen [19].

die zonder neuroleptica werden behandeld in de drie jaren na ontslag een terugval kreeg, in vergelijking tot 62% van de groep die een medicijnbehandeling had gekregen. Het laatste onderzoek kwam van Mosher, hoofd schizofrenie-onderzoek in het NIMH. Eind 1979 rapporteerde hij dat patiënten die zonder neuroleptica werden behandeld in een experimenteel huis met niet-professioneel personeel over een periode van twee jaar lagere terugvalcijfers hadden dan een controlegroep die met medicijnen werd behandeld in een ziekenhuis. Evenals in andere onderzoeken rapporteerde Mosher dat patiënten die zonder medicijnen werden behandeld tevens de groep vormde die het best functioneerde [22,23].

De drie onderzoeken wezen allemaal naar dezelfde conclusie: Blootstelling aan neuroleptica verhoogde de incidentie van terugval op lange termijn. Carpenters groep definieerde het raadsel als volgt:

Het staat buiten kijf dat als patiënten eenmaal medicijnen krijgen, ze minder gevoelig zijn voor terugval als toediening neuroleptica wordt voortgezet. Maar wat als deze patiënten aanvankelijk nooit met medicijnen zouden worden behandeld? . . . Wij opperen de mogelijkheid dat antipsychotische medicijnen sommige schizofrene patiënten gevoeliger maken voor toekomstig terugval dan bij het natuurlijke verloop van de ziekte het geval zou zijn geweest [20].

Eind jaren 70 gaven twee artsen aan de McGill universiteit in Montreal, Guy Chouinard en Barry Jones, een biologische verklaring voor het waarom hiervan. De hersenen reageren op neuroleptica - die 70% à 90% van alle dopamine D₂ receptoren in de hersenen blokkeren - alsof deze een pathologische beschadiging vormen. Ter compensatie verhogen dopamine hersencellen de concentratie van hun D₂ receptoren met 30% of meer. De hersenen zijn nu “overgevoelig” voor dopamine en aangenomen wordt dat deze neurotransmitter psychose bewerkstelligt. De persoon heeft een grotere biologische gevoeligheid voor psychose gekregen en loopt een bijzonder hoog risico op een sterke terugval als hij of zij abrupt zou stoppen met de inname van de medicijnen. De twee Canadese onderzoekers concludeerden:

Neuroleptica kunnen een overgevoeligheid voor dopamine veroorzaken die zowel dyskinetische als psychotische symptomen tot gevolg heeft. Een implicatie is dat de neiging tot psychotische terugval in een patiënt die een dergelijke overgevoeligheid heeft ontwikkeld door meer factoren bepaald wordt dan het normale verloop van de ziekte alleen . . . de behoefte aan voortdurende

neuroleptische behandeling kan op zelf door medicijnen geïnduceerd worden [24,25].

Gezamenlijk gaven de verschillende onderzoeken een fascinerend beeld van de manier waarop door neuroleptica de resultaten werden weggeleid van herstel. Bockhovens retrospectief en andere experimenten suggereerden alle dat met minimale of helemaal geen blootstelling aan neuroleptica ten minste 40% van de mensen die een psychotische crisis ondergingen en de diagnose schizofrenie kregen niet terugviel na ontslag uit het ziekenhuis en wel 65% op de lange termijn redelijk goed functioneerde. Echter, als patiënten in de eerste fase met neuroleptica werden behandeld, wachtte hen een ander lot. Hun hersenen ondergingen door medicijnen geïnduceerde veranderingen die hun biologische gevoeligheid voor psychose verhoogde waardoor de kans groter werd dat zijn chronisch ziek werden.

Onderzoeken door de Wereldgezondheidsorganisatie

In 1969 begon de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een onderzoek ter vergelijking van resultaten voor schizofrenie in "ontwikkelde" landen met die in "onontwikkelde landen". Opnieuw met verrassende resultaten. Bij de tweejaar en vijfjaar follow-ups ging het opvallend veel beter met patiënten in de drie arme landen - India, Nigeria en Columbia - dan in de VS en vier andere ontwikkelde landen. Ze hadden een grotere kans volledig te herstellen en goed in de maatschappij te functioneren - "deze patiënten werden gekenmerkt door een bijzonder goede score op het sociale vlak", schreven de WHO-onderzoekers - en slechts een kleine minderheid was chronisch ziek geworden. Na vijf jaar waren 64% van de patiënten in de arme landen asymptomatisch en zij functioneerden goed. Daarentegen bevond zich slechts 18% van de patiënten in de rijke landen in de categorie met de beste resultaten. Het verschil in resultaten was zodanig dat de WHO-onderzoekers concludeerden dat leven in een ontwikkeld land een "belangrijke voorspeller" was dat een schizofrene patiënt nooit geheel zou herstellen [26].

Uiteraard werden psychiaters in de VS en andere rijke landen geprikkeld door deze bevindingen. Geconfronteerd met dergelijke sombere resultaten betoogden velen dat het WHO-onderzoek barsten vertoonde en dat een aantal patiënten in de arme landen niet schizofreen zou zijn geweest, maar ziek door een mildere vorm van psychose. Met die kritiek in gedachten, voerde de WHO een onderzoek uit waarin tweejarige resultaten in 10 landen werden vergeleken en dat zich concentreerde op

schizofreniepatiënten in de eerste fase die allemaal volgens Westerse criteria waren gediagnosticeerd. De resultaten waren hetzelfde. "De bevindingen van een beter resultaat bij patiënten in ontwikkelingslanden werden bevestigd", schreven de WHO-onderzoekers. In de arme landen had 63% van de schizofreniepatiënten goede resultaten. Slechts iets meer dan een derde werd chronisch ziek. In de rijke landen was de verhouding van goede en slechte resultaten precies het omgekeerde. Slechts 37% had goede resultaten en met de overige patiënten ging het niet zo goed [27].

De WHO-onderzoekers stelden geen oorzaak vast voor het grote verschil in resultaten. Zij merkten echter op dat er verschil bestond in de geleverde medische zorg. Dokters in de arme landen hielden hun patiënten over het algemeen niet op neuroleptica, terwijl dokters in de rijke landen dat wel deden. In de arme landen werd slechts bij 16% van de patiënten de toediening van neuroleptica voortgezet. In de ontwikkelde landen werden dergelijke medicijnen bij 61% van de patiënten voortgezet. Het onderzoeksrapport vertelde opnieuw hetzelfde verhaal. In de WHO-onderzoeken was er een correlatie tussen voortdurend medicijngebruik en slechte langetermijnresultaten

MRI onderzoeken

Terwijl de meeste onderzoekers MRI's gebruikt hebben om mogelijke oorzaken van schizofrenie te onderzoeken, heeft een klein aantal deze technologie aangewend voor het onderzoek naar de effecten van neuroleptica op de hersenen. Deze onderzoekers kwamen tot de ontdekking dat de medicijnen atrofie van de hersenschors veroorzaken en een vergroting van de basale ganglia. [28-30]. Bovendien rapporteerden onderzoekers van de universiteit van Pennsylvania in 1988 dat de door medicijnen geïnduceerde vergroting van de basale ganglia "verband houdt met een grotere heftigheid van zowel negatieve als positieve symptomen" [31]. Met andere woorden, ze ontdekten dat de veranderingen in de hersenen die door medicijnen werden veroorzaakt samenhangen met een verslechtering van precies die symptomen die de medicijnen zouden moeten verlichten.

Terugvalonderzoeken

Als eerder besproken is vastgesteld dat het bewijs voor de werkzaamheid van neuroleptica tweeledig is. Ten eerste werd in het NIMH-onderzoek in de 60er jaren geconcludeerd dat neuroleptica doeltreffender zijn bij de bedwinging van acute fasen van psychose. Ten tweede is aangetoond dat medicijnen terugval voorkomen. In 1995 maakte Gilbert een overzicht van 66 terugvalonderzoeken waarbij 4365

patiënten betrokken waren, en zij vatte het gemeenschappelijke bewijs aldus samen: Drieënvijftig procent van de patiënten die gestopt waren met neuroleptica kreeg binnen 10 maanden een terugval tegen 16% van hen die de medicijnen bleven gebruiken. "De werkzaamheid van deze medicijnen bij het verlagen van het risico op een psychotische terugval is goed gedocumenteerd," schreef ze [2].

Op het eerste gezicht lijkt de conclusie in tegenspraak met het onderzoek dat aantoont dat de medicijnen patiënten chronisch ziek maken. Er is echter een antwoord op deze puzzel dat bovendien zeer onthullend is. Bij de onderzoeken door Rappaport, Mosher en Carpenter waren patiënten betrokken die bij de aanvang van het experiment geen neuroleptica gebruikten, maar daarna of met een placebo of met een neurolepticum behandeld werden. En in deze onderzoeken waren de terugvalcijfers lager voor de placebogroep. De 66 onderzoeken die door Gilbert waren bekeken daarentegen, waren onderzoeken *medicijnonthouding*. In de onderzoeken die zij analyseerde werden patiënten die met neuroleptica gestabiliseerd waren in twee cohorten verdeeld: De ene ging door met het innemen de medicijnen en de andere niet, en de onderzoeken kwamen tot de betrouwbare conclusie dat mensen die gestopt waren met neuroleptica een grotere kans liepen om opnieuw ziek te worden.

Zo suggereert de literatuur dat terugvalpercentages in drie groepen kunnen worden verdeeld: de laagste voor degenen die helemaal geen neuroleptica voorgeschreven hadden gekregen, hoger voor hen die de medicijnen voortdurend gebruiken en de hoogste voor hen die gestopt waren met de medicijnen. Toch is zelfs dat beeld misleidend.

Ten eerste werd het overgrote deel van de onderzoeken naar medicijnonthouding veeleer gehouden onder een selecte groep van "good responders" voor neuroleptica dan onder de totale patiëntenpopulatie. In werkelijkheid reageert tot wel 30% van de opgenomen patiënten niet op neuroleptica. Onder hen die dat wel doen en ontslagen zijn, heeft meer dan een derde binnen de eerste 12 maanden een terugval en moet opnieuw worden opgenomen, hoewel zij trouw hun medicijnen innemen. Bijgevolg reageert 50% van de mensen die een schizofrene fase doormaken op standaard neuroleptica en hebben ze een jaar geen terugval, maar de terugvalonderzoeken werden grotendeels gehouden onder deze groep van goede responders. In 1998 wees Hogarty erop hoe deze onderzoeksopzet leidde tot een verkeerde interpretatie van de werkelijke terugvalcijfers bij antipsychotica: "Een herwaardering van de literatuur suggereert een eenjarig, post-ziekenhuis terugvalpercentage van 40% bij medicijngebruik en aanzienlijk hoger percentage bij patiënten die in stressrijke omgevingen

wonen, tegenover eerdere schattingen van 16%" [32].

Tegelijkertijd waren terugvalonderzoeken zodanig opgezet dat ze het risico van terugval bij groepen die gestopt waren met medicijnen overdreven. In een reactie op Gilbert analyseerde Baldessarini dezelfde 66 onderzoeken opnieuw, maar hij verdeelde de cohort waaraan medicijnen werden onthouden in "abrupte onthouding" en "geleidelijke onthouding". Hij bepaalde dat het terugvalpercentage in de abrupte-onthouding groep *drie keer zo hoog* was dan in de geleidelijke-onthouding groep. Met andere woorden, de abrupte beëindiging vormde in grote mate de oorzaak van het bovenmatige terugvalrisico. In een nadere beschouwing van de terugvalliteratuur concludeerde Baldessarini inderdaad dat slechts een derde van de schizofreniepatiënten aan wie geleidelijk medicijnen werden onthouden binnen zes maanden een terugval kregen en dat degenen die de zes maanden gehaald hadden zonder opnieuw ziek te worden een goede kans hadden om voor onbepaalde tijd gezond te blijven. "Het latere risico op terugval was opvallend beperkt," concludeerde hij [34].

De terugvalonderzoeken worden aangehaald ter ondersteuning van een zorgmodel waarbij de nadruk ligt op voortdurende behandeling met medicijnen voor schizofreniepatiënten. Maar bij nader onderzoek rijst een nieuw beeld op. Aangenomen wordt dat het werkelijke terugvalpercentage voor patiënten die neuroleptica blijven innemen op 40% ligt, terwijl het percentage voor patiënten aan wie de medicijnen geleidelijk werden onthouden 33% is. Dus, zodra de verkeerde onderzoeksopzet is geëlimineerd, verdwijnt het bewijs voor voortdurende medicatie. Tegelijkertijd komt het bewijs naar boven dat aantoont dat een meerderheid van de patiënten - twee derde in de onderzoeken over geleidelijke onthouding - redelijk goed functioneert zonder de medicijnen.

Meer kwaad dan goed

Hoewel deze beoordeling van neuroleptica verrassend lijkt, is het onderzoeksoverzicht eigenlijk heel consistent. Uit het pivot-onderzoek van het NIMH begin jaren '60 werd geconcludeerd dat op de lange termijn de patiënten die met medicijnen waren behandeld een hoger terugvalpercentage vertoonden. Bockhoven concludeerde in zijn retrospectieve onderzoek evenzo dat patiënten die met neuroleptica waren behandeld een grotere kans hadden om chronisch ziek te worden. De experimenten van Carpenter, Mosher en Rappaport vertoonden een hoger terugvalpercentage voor patiënten die met medicijnen werden behandeld en in 1979 formuleerden Canadese onderzoekers een biologische uitleg van de redenen hiervoor. De

Wereldgezondheidsorganisatie rapporteerde hogere herstelpercentages in arme landen waar de medicijnen normaalgesproken niet voortgezet werden bij de patiënten. Ten slotte bevestigden de MRI-onderzoeken door onderzoekers van de universiteit van Pennsylvania op dwingende wijze het probleem van door medicijnen geïnduceerde chroniciteit. De medicijnbehandeling veroorzaakte een pathologische verandering in de hersenen in samenhang met een verslechtering van de symptomen - dat is een overtuigend voorbeeld van oorzaak en gevolg.

Er is dus een overmacht aan bewijs dat aantoonde dat standaard neuroleptica op de lange termijn de kans verhogen dat iemand chronisch ziek wordt. Deze uitkomst is vooral problematisch als men bedenkt dat de medicijnen ook een hele reeks vervelende bijwerkingen heeft, waaronder het neuroleptisch maligne syndroom, Parkinsonachtige symptomen en tardieve dyskinesie. Patiënten die standaard neuroleptica bleven gebruiken moeten zich ook zorgen maken over blindheid, fatale bloedstolsels, hitteaanvallen, opgezette borsten, lekken borsten, impotentie, obesitas, seksuele disfunctie, bloedstoornissen, pijnlijke huiduitslag, ataques, diabetes en vroegtijdig overlijden [35-40].

Als al deze factoren eenmaal in aanmerking worden genomen, kan moeilijk geconcludeerd worden dat standaard neuroleptica therapeutisch neutraal zijn. In plaats daarvan laat het onderzoekoverzicht zien welke schade wordt aangericht en het overzicht is consistent door de bijna 50 jaar van onderzoek heen [Zie "Tijdbalk naar Fiasco" in Appendix A]

Een beter model: selectief gebruik van neuroleptica

Deze geschiedenis bepleit op zijn minst dat het beste zorgmodel een selectief gebruik van neuroleptica zou inhouden. Het doel zou zijn het gebruik ervan te minimaliseren. Verschillende onderzoekers in Europa hebben programma's ontwikkeld die op dat doel zijn gebaseerd en in elk hiervan hebben zij goede resultaten gemeld. In Zwitserland heeft Ciompi een huis opgericht naar voorbeeld van Moshers Soteriaproject en in 1992 concludeerde hij dat patiënten in de eerste fase die zonder of met zeer lage doses medicijnen werden behandeld "beduidend betere resultaten lieten zien" dan patiënten die een traditionele behandeling hadden gekregen [41]. In Zweden rapporteerde Cullberg dat 55% van de patiënten in de eerste fase die in een experimenteel programma waren behandeld aan het eind van drie jaar met succes gestopt waren met neuroleptica en dat anderen extreem lage doses chloorpromazine voorgeschreven kregen. Bovendien brachten patiënten die op deze manier

waren behandeld in de follow-up periode minder dagen in het ziekenhuis door dan traditioneel behandelde patiënten. [42,43]. Lehtinen en zijn collega's in Finland hebben nu de vijfjaar-resultaten van een onderzoek waarin patiënten in de eerste fase gedurende de eerste drie weken zonder neuroleptica werden behandeld en daarna alleen medicijnbehandeling werd opgestart als dat "absoluut noodzakelijk" was. Aan het eind van vijf jaar was 37% van de experimentele groep nooit aan neuroleptica blootgesteld geweest en was 88% gedurende de follow-up periode van twee tot vijf jaar geen enkele keer opnieuw opgenomen [44,45].

Deze resultaten zijn veel beter dan enig resultaat dat in de VS werd bereikt met het volgen van het standaardmodel van voortdurend medicatie. In zijn meta-analyse van dergelijke experimentele onderzoeken concludeerde John Bola aan de universiteit van Southern California inderdaad dat de meeste daarvan "betere langetermijnresultaten laten zien voor patiënten zonder medicatie" [23].

De atypische middelen: aanvang van een nieuw tijdperk?

Toegegeven, opgetekende slechte langetermijnresultaten die hier zijn besproken werden veroorzaakt door standaard neuroleptica. De slechte resultaten zijn mogelijk ook een weergave van de gewoontes die in de VS tot het eind van de jaren 80 werden gehanteerd bij het voorschrijven van medicijnen, waarbij patiënten op hoge doseringen werden gezet. De verwachting is dat de atypische antipsychotica het niet veel beter zal doen.

Er zijn redenen om sceptisch te zijn. Zoals nu algemeen wordt erkend werden de klinische onderzoeken van de atypische middelen met opzet bevooroordeeld ten opzichte van de oude en zodoende is er geen dwingend bewijs dat de nieuwe werkelijk beter zijn [46]. Terwijl de risico's van tardieve dyskinesie verlaagd kunnen worden, brengen ze hun eigen serie van nieuwe problemen met zich mee zoals een verhoogd risico op obesitas, hyperglycemia, diabetes en pancreatitis [47-49]. Bij elkaar roepen deze bijwerkingen de bezorgdheid op dat atypische middelen regelmatig leiden tot één of andere aard van metabolische disfunctie en dat een langdurig gebruik ervan dus zal leiden tot vroege dood. Ook is aangetoond dat atypische middelen, net als de oude, een verhoging in D₂-receptoren veroorzaken, waarvan veronderstelt dat dat het mechanisme is waardoor patiënten die medicijnen gebruiken een grotere biologische gevoeligheid voor psychose ontwikkelen [50].

Samenvatting

De geschiedenis van de geneeskunst is doordrenkt met voorbeelden van therapieën die gedurende bepaalde tijd gretig werden omhelsd en later als schadelijk werden afgedankt. Verondersteld wordt dat wetenschappelijk onderzoek naar het bewijs ons tegenwoordig voor dergelijke dwaasheden zal behoeden. En de wetenschap heeft in feite zelf onderzoeksgegevens verschaft die als richtsnoer kunnen dienen voor voorschrijfpraktijken. Het bewijs wijst consequent uit dat het blijven voorschrijven van antipsychotica aan alle schizofreniepatiënten slechte langetermijnresultaten oplevert en dat er een grote groep patiënten is - ten minste 40% van alle mensen met deze diagnose - met wie het beter zou gaan als zij nooit aan neuroleptica waren blootgesteld, of althans waren aangemoedigd tot geleidelijke onthouding van de medicijnen. (Het percentage patiënten dat de diagnose van schizoaffectieve stoornis kreeg of van een mildere vorm van psychose, en best zonder de medicijnen zou kunnen, ligt ongetwijfeld veel hoger).

Deze conclusie is trouwens niet nieuw. Bijna 25 jaar geleden publiceerde Jonathan Cole, een van de pioniers in de psychofarmacologie, een essay met de provocerende titel "Antipsychotische onderhoudstherapie: Is het middel erger dan de kwaal?" Nadat hij de onderzoeksgegevens had geanalyseerd concludeerde hij dat er een "poging gedaan zou moeten worden om bij elke patiënt de haalbaarheid vast te stellen om te stoppen met medicijnen" [17]. Het bewijs ondersteunde een zorgstandaard met een geleidelijke

onthouding. Het onderzoeksoverzicht van neuroleptica sinds die periode - met name de WHO-onderzoeken en het MRI-onderzoek door onderzoekers aan de universiteit van Pennsylvania - bevestigt dat dit een wijs advies was.

Zo toont Hardings langetermijnonderzoek aan dat geleidelijke onthouding een belangrijke stap is op weg naar volledig herstel. Ze ontdekte dat een derde van de schizofreniepatiënten die in de jaren 50 op de achteraf zalen van een inrichting in Vermont verbleven dertig jaar later volledig hersteld waren en dat deze groep een kenmerk deelde: ze waren allemaal lang geleden gestopt met het innemen van neuroleptica [51]. Zij concludeerde dat het een "mythe" was dat patiënten hun hele leven medicijnen moesten innemen en dat er "in werkelijkheid misschien slechts een klein percentage voor onbepaalde tijd medicijnen nodig heeft" [52].

Toch is er, ondanks al dit bewijs, binnen de psychiatrie tegenwoordig nauwelijks discussie over de adoptie van praktijken waarbij neuroleptica op selectieve wijze worden gebruikt en waardoor een geleidelijke onthouding in de zorgstandaard zou worden geïntegreerd. In plaats daarvan beweegt de psychiatrie zich in de tegenovergestelde richting en worden antipsychotica aan een steeds grotere patiëntenpopulatie voorgeschreven, waaronder degenen waarvan wordt gedacht dat zij zonder meer gevaar lopen schizofrenie te ontwikkelen. Hoewel deze uitbreiding van het gebruik van antipsychotica klaarblijkelijk financiële doelen dient, is het een behandelvorm die beslist velen kwaad zal doen.

Appendix A

Een tijdbalk voor neuroleptica.

Preklinisch

- 1883 Ontwikkeling van fenothiazinen als synthetische kleurstoffen.
- 1934 USDA (Ministerie van Landbouw in de VS) ontwikkelt fenothiazinen als insecticide.
- 1949 Aangetoond dat fenothiazinen het vermogen tot touwklimmen bij ratten verhinderen.
- 1950 Rhone Poulenc synthetiseert chloorpromazine, een fenothiazine, voor aanwending als anestheticum.

Klinische geschiedenis/ standaard neuroleptica

- 1954 Ontdekking dat Chloorpromazine, in de VS op de markt gebracht als Thorazine, Parkinsonsymptomen veroorzaakt.
- 1955 Naar verluidt veroorzaakt Chloorpromazine symptomen die lijken op encefalitis lethargica.
- 1959 Eerste meldingen van blijvende motorische disfunctie gerelateerd aan neuroleptica, later tardieve dyskinesie genoemd.
- 1960 Franse artsen beschrijven een mogelijk fatale toxische reactie op neuroleptica, later neuroleptisch maligne syndroom genoemd.
- 1962 Het California Mental Hygiene Department stelt vast dat chloorpromazine en andere neuroleptica ziekenhuisopname verlengen.
- 1963 Zesweeks gezamenlijk NIMH-onderzoek concludeert dat neuroleptica veilige en werkzame "anti-schizofrene" middelen zijn.

- 1964 Neuroleptica blijken schadelijk te zijn voor het leervermogen van dieren en mensen.
- 1965 Eén jaar follow-up van het gezamenlijke NIMH-onderzoek concludeert dat patiënten die met medicijnen worden behandeld een grotere kans lopen opnieuw opgenomen te worden dan placebopatiënten.
- 1968 In een onderzoek naar medicijnonthouding ontdekt de NIMH direct relatie tussen de stijging van terugvalpercentages en dosering. Hoe hoger de dosering die patiënten ontvangen voor onthouding des te hoger het terugvalpercentage.
- 1972 Gesteld dat tardieve dyskinesie zou lijken op Huntington's disease, of "postencefalitische hersenbeschadiging".
- 1974 Onderzoekers in Boston rapporteren dat terugvalpercentages lager waren in de tijd vóór neurolepticagebruik en dat patiënten die met medicijnen worden behandeld grotere kans lopen sociaal afhankelijk te worden.
- 1977 Een NIMH-onderzoek waarin schizofreniepatiënten willekeurig verdeeld worden in groepen met en zonder medicijngebruik, rapporteert dat slechts 35% van de patiënten zonder medicijnbehandeling binnen een jaar na ontslag een terugval kreeg, tegen 45% van degenen die met medicijnen waren behandeld.
- 1978 De Californische onderzoeker Maurice Rappaport maakt melding van opvallend betere driejaar-resultaten voor patiënten die zonder neuroleptica werden behandeld. Slechts 27% van de patiënten die medicijnvrij waren kregen in de drie jaar na hun ontslag een terugval, in vergelijking met 62% van de patiënten die medicijnen kregen.
- 1978 Canadese onderzoekers beschrijven door medicijnen geïnduceerde veranderingen in de hersenen die de patiënt gevoeliger maken voor terugval en die zij betitelen als "neuroleptic induced supersensitive psychosis" (door neuroleptica geïnduceerde overgevoelige psychose).
- 1978 Ontdekking dat neuroleptica 10% celverlies in rattenhersenen veroorzaken.
- 1979 Gerapporteerd dat bij 24% tot 56% van de patiënten die met medicijnen zijn behandeld tardieve dyskinesie voorkomt.
- 1979 Relatie gevonden tussen tardieve dyskinesie en cognitieve beschadiging.
- 1979 Loren Mosher, hoofd schizofrenie-onderzoek aan het NIMH, rapporteert uitstekende één- en tweejaarresultaten voor Soteriapatiënten die zonder neuroleptica zijn behandeld.
- 1980 NIMH-onderzoekers ontdekken een verhoging van het "afstompeffect" en "emotionele terugtrekking" bij patiënten die met medicijnen worden behandeld en geen terugval hebben, en dat neuroleptica de "sociale en functionele prestaties" bij de niet-terugvallers niet verbeteren.
- 1982 Gerapporteerd dat anticholinergische medicijnen, gebruikt voor de behandeling van door neuroleptica geïnduceerde Parkinsonsymptomen, cognitieve beschadiging veroorzaken.
- 1985 Relatie gevonden tussen door medicijnen geïnduceerde akathisie en suicide.
- 1985 In case reports wordt een relatie gelegd tussen door medicijnen geïnduceerde akathisie en gewelddadige moord.
- 1987 Tardieve dyskinesie wordt gerelateerd aan verslechtering van negatieve symptomen, loopproblemen, spraakstoornissen, psychosociale achteruitgang en geheugenstoornissen. Conclusie dat het zowel om "motorische - als dementieaandoeningen" kan gaan.
- 1992 De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) rapporteert dat resultaten bij schizofrenie veel beter zijn in arme landen, waar slechts 16% van de patiënten voortdurend op neuroleptica worden gehouden. De WHO concludeert dat leven in ontwikkelde landen een "belangrijke voorspeller" is dat patiënten nooit volledig zullen herstellen.
- 1992 Onderzoekers erkennen dat neuroleptica een herkenbare pathologie veroorzaken, die zij "neuroleptic induced deficit syndrome" (neuroleptica-geïnduceerd uitvalsyndroom) noemen. Behalve aan Parkinson, akathisie, afgestompte emoties en tardieve dyskinesie lijden patiënten die met neuroleptica behandeld worden aan een verhoogde incidentie van blindheid, fatale bloedstolsels, aritmie, hitteaanvallen, gezwollen borsten, lekkende borsten, impotentie, obesitas, seksuele disfunctie, bloedstoornissen, huiduitslag, attaques en vroege dood.
- 1994 Ontdekking dat neuroleptica een vergroting van het caudate gebied in de hersenen veroorzaken.
- 1994 Harvardresearchers rapporteren dat resultaten bij schizofrenie in de VS gedurende de afgelopen 20 jaar blijken te zijn verslechterd en nu niet beter zijn dan in de eerste decennia van de 20e eeuw.
- 1995 Naar verluidt liggen de werkelijke terugvalpercentages voor schizofreniepatiënten die met neuroleptica worden behandeld worden in de twee jaar na ontslag uit het ziekenhuis boven de 80%, wat veel hoger is dan in de periode vóór neurolepticagebruik.
- 1995 "Kwaliteit van leven" bij patiënten die met medicijnen worden behandeld gerapporteerd als "zeer slecht" .

- 1998 MRI-onderzoeken tonen aan dat neuroleptica hypertrofie van de caudate, putamen en thalamus veroorzaken en deze groei "is gerelateerd aan toegenomen hevigheid van zowel negatieve als positieve symptomen" .
- 1998 Ontdekking dat gebruik van neuroleptica gerelateerd is aan atrofie van de hersenschors.
- 1998 Harvardresearchers concluderen dat "oxidatieve stress" het proces kan zijn waardoor neuroleptica neuronale schade in de hersenen veroorzaken.
- 1998 Ontdekking dat behandeling met twee of meer neuroleptica het risico op vroege dood verhoogt.
- 2000 Neuroleptica gerelateerd aan fatale bloedstolsels.
- 2003 Atypische middelen gerelateerd aan een verhoogd risico op obesitas, hyperglycemia, diabetes en pancreatitis.

Referenties

- [1] Cole J, Klerman G, Goldberg S. The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-61.
- [2] Gilbert P, Harris M, McAdams L, Jeste D. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:173-88.
- [3] Shorter E. *A history of psychiatry*. New York: Wiley; 1997. p. 255.
- [4] Hegarty J, Baldessarini R, Tohen M, Waternaux C. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
- [5] Holden C. Deconstructing schizophrenia. *Science* 2003; 299:333-5.
- [6] Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 11):53-60.
- [7] Harvey P. Cognitive impairment in schizophrenia: its characteristics and implications. *Psychiatr Ann* 1999;29: 657-60.
- [8] Stip E. Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie doute. *Eur Psychiatry* 2002;17(3):115-9.
- [9] Brill H, Patton R. Analysis of population reduction in New York State mental hospitals during the first four years of large scale therapy with psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 1959;116:495-508.
- [10] Brill H, Patton R. Clinical-statistical analysis of population changes in New York State mental hospitals since introduction of psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 1962;119:20-35.
- [11] Council of State Governments. *The mental health programs of the forty-eight states*. Chicago: The Council; 1950. p 4-13.
- [12] Rusk H. States map a new attack to combat mental illness. *New York Times* 1954;21:4-13.
- [13] Epstein L, Morgan R, Reynolds L. An approach to the effect of ataraxic drugs on hospital release rates. *Am J Psychiatry* 1962;119:36-47.
- [14] Scull A. *Decarceration: community treatment and the deviant, a radical view*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 1984.
- [15] Schooler N, Goldberg S, Boothe H, Cole J. One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1967;123:986-95.
- [16] Prien R, Levine J, Switalski R. Discontinuation of chemotherapy for chronic schizophrenics. *Hosp Community Psychiatry* 1971;22:20-3.
- [17] Gardos G, Cole J. Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease? *Am J Psychiatry* 1977;133:

- 32-6.
- [18] Bockoven J, Solomon H. Comparison of two five-year follow-up studies: 1947-1952 and 1967-1972. *Am J Psychiatry* 1975;132:796-801.
 - [19] May P, Tuma A, Dixon W. Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:776-84.
 - [20] Carpenter W, McGlashan T, Strauss J. The treatment of acute schizophrenia without drugs: an investigation of some current assumptions. *Am J Psychiatry* 1977;134: 14-20.
 - [21] Rappaport M, Hopkins H, Hall K, Belleza T, Silverman J. Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated. *Int Pharmacopsychiatry* 1978; 13:100-11.
 - [22] Mathews S, Roper M, Mosher L, Menn A. A non-neuroleptic treatment for schizophrenia: analysis of the two-year postdischarge risk of relapse. *Schizophr Bull* 1979;5:322-32.
 - [23] Bola J, Mosher L. Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria Project. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:219-29.
- Appendix A (continued)
Clinical history/standard neuroleptics
12 Whitaker
- [24] Chouinard G, Jones B, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 1978;135: 1409-10.
 - [25] Chouinard G, Jones B. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-20.
 - [26] Leff J, Sartorius N, Korten A, Ernberg G. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med* 1992;22:131-45.
 - [27] Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Ansker M, Korten A, Cooper J, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures, A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med* 1992;20(Monograph Suppl):1-95.
 - [28] Gur R, Cowell P, Turetsky B, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55: 145-52.
 - [29] Chakos M, Lieberman J, Bilder R, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1430-6.
 - [30] Madsen A, Keiding A, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R. Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *The Lancet* 1998;352:784-5.
 - [31] Gur R, Maany V, Mozley D, Swanson C, Bilker W, Gur R. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155: 1711-7.
 - [32] Hogarty G, Ulrich R. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *J Psychiatr Res* 1998;32:243-50.
 - [33] Baldessarini R, Viguera A. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52: 189-91.
 - [34] Viguera A, Baldessarini R, Hegarty J, Van Kammen D, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch*

- Gen Psychiatry 1997;54:49-55.
- [35] Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(Suppl 380):8-13.
- [36] Keefe R, Bollini A, Silva S. Do novel antipsychotics improve cognition? A report of a meta-analysis. *Psychiatr Ann* 1999; 29:623-9.
- [37] Arana G. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 8):5-13.
- [38] Kane J, Freeman H. Towards more effective antipsychotic treatment. *Br J Psychiatry* 1994;165(Suppl 25): 22-31.
- [39] Glazer W. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):15-20.
- [40] Glazer W. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):21-5.
- [41] Ciompi L, Dauwalder H, Maier C, Aebi E, Trutsch K, Kupper Z, et al. The Pilot Project Soteria Berne. *Br J Psychiatry* 1992;161(Suppl 18):145-53.
- [42] Cullberg J. Integrating psychosocial therapy and low dose medical treatment in a total material of first episode psychotic patients compared to treatment as usual: a three-year followup. *Med Arch* 1999;53: 167-70.
- [43] Cullberg J. One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute Project. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:276-85.
- [44] Lehtinen v, Aaltonen J, Koffert T, Rakkolainen V, Syvalahti E. Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? *Eur Psychiatry* 2000;15:312-20.
- [45] Lehtinen K. Finnish needs-adapted project: 5-year outcomes. Madrid, Spain: World Psychiatric Association International Congress; 2001.
- [46] Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000;321:1371-6.
- [47] Liebrecht K, Markowitz J, Caley C. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:25-32.
- [48] Goode E. Schizophrenia drugs may raise diabetes risk, study says. *New York Times* 2003;25.
- [49] Goode E. Pancreatitis risk seen in schizophrenia drugs. *New York Times* 2003;2.
- [50] Silvestri S, Seeman M, Negrete J, Houle S, Shammi C, Remington G, et al. Increased dopamine d2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000; 152:174-80.
- [51] McGuire P. New hope for people with schizophrenia. *APA Monitor* 2000;31(number 2). Available from: <http://www.apa.org/monitor/feb00/schizophrenia.html>.
- [52] Harding C, Zahniser J. Empirical correction of seven myths about schizophrenia with implications for treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(Suppl 384):140-6.