

ANTIPSYCHOTIKÁ DRUHEJ GENERÁCIE V PREVENCII RELAPSU SCHIZOFRÉNIE – (NOVŠIE POZNATKY Z VYBRANÝCH DVOJITO SLEPÝCH RANDOMIZOVANÝCH ŠTÚDIÍ)

MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava

Schizofrénia patrí vo svojom typickom obraze k chronickým, celoživotným ochoreniam. Podľa dlhodobých pozorovaní sa len u 10–20% pacientov dá očakávať, že ich postihne len jedna epizóda psychózy, u ostatných je priebeh spojený s kolísaním stavu a relapsami psychotických príznakov a u časti pacientov s chronickým nepriaznivým priebehom. Zabránenie relapsu patrí k hlavným cieľom liečby schizofrénie. Antipsychotiká druhej generácie (atypické) by mali byť pre svoje širšie terapeutické spektrum účinnejšie v dlhodobej liečbe schizofrénie. Tento predpoklad sa však na rôznej úrovni medicíny založenej na dôkazoch darí preukázať s ťažkosťami, ktoré vyplývajú hlavne zo samotnej podstaty ochorenia a z metodologických obmedzení. Článok prináša výber informácií z novších štúdií zameraných na hodnotenie dlhodobej liečby schizofrénie.

Kľúčové slová: schizofrénia, relaps, antipsychotiká druhej generácie.

Kľúčové slová MeSH: schizofrénia – farmakoterapia; recidíva – prevencia a kontrola; antipsychotiká.

SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS IN RELAPSE PREVENTION OF SCHIZOPHRENIA – THE RECENT FINDINGS FROM SELECTED DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIALS

Schizophrenia is a disease with a prolonged course and frequently a life time treatment. Second-generation antipsychotics should be undoubtedly advantageous, because of their complex effect and better tolerance. However many factors influencing the treatment complicate the evaluation the effect of individual medications or their classes. A natural unfavorable course of the disease is one of them as well as low compliance with treatment in patients with schizophrenia. These factors are emphasized in the review and results of recently published studies are discussed.

Key words: schizophrenia, relapse, second generation antipsychotics.

Key words MeSH: schizophrenia – drug therapy; recurrence – prevention and control; antipsychotic agents.

Psychiatr. prax, 2006; 1: 14–17

Úvod

Dôraz na hodnotenie efektivity liečby schizofrénie sa v súčasnosti presúva od zamerania sa na akútnu fázu ochorenia k dlhodobej liečbe. Cieľom dlhodobej liečby je dosiahnutie remisie a úzdravy bez relapsov. To by malo viesť k zlepšeniu sociálnej a pracovnej funkčnosti a k zlepšeniu kvality života pacientov. Významným interferujúcim faktorom pri naplnení týchto cieľov je samotná podstata ochorenia s možným nepriaznivým priebehom. Pri vyhodnotení 44 dlhodobých štúdií u pacientov so schizofréniou bol najčastejšie udávaný pomer pacientov, ktorí dosiahnu úzdravu (recovery), v rozmedzí od 21% do 30% (14 štúdií). V žiadnej štúdií nebolo percento pacientov s úzdravou väčšie ako 60% (7). Hodnotenie klinického a funkčného vyústenia schizofrénie je však spojené z významnými metodologickými problémami. Na rozdiel od depresie, kde sa používajú všeobecne akceptované kritériá pre hodnotenie klinickej odpovede na liečbu a je ustálená terminológia pre priebeh ochorenia (13), nie je pri schizofrénii univerzálne aplikovateľná definícia relapsu a len v súčasnosti sa objavuje návrh na kritériá pre remisiu (tabuľka 1). Koncept úzdravy je mimoriadne komplikovaný nielen pri schizofrénii, ale i pri iných ochoreniach. Nevyhnutne sa v ňom kombinuje klinická, sociálna a existenciálna dimenzia (15).

Základom dlhodobej liečby schizofrénie je farmakoterapia, ktorá znižuje riziko relapsov približne o dve tretiny (6). Relaps prináša subjektívne utrpenie pacientom, častá je nutnosť hospitalizácie, zvyšujú sa náklady na liečbu a zhoršuje sa prognóza ochorenia (1). Pri výbere lieku musí už od začiatku rozhodovať nielen krátkodobá účinnosť, ale aj perspektíva dlhodobého užívania a dobrá znášanlivosť. Vlastnosti antipsychotík druhej generácie, ku ktorým patrí komplexnejšia účinnosť (na pozitívne, negatívne, kognitívne a depresívne príznaky) a lepšia znášanlivosť (hlavne kvôli nižšiemu výskytu extrapyramídových nežiaducich účinkov), by sa mali odrážať v lepšej účinnosti v dlhodobej liečbe i lepšej kompliancii zo strany pacientov.

Reprezentatívnym zdrojom, ktorý porovnáva účinnosť antipsychotík druhej generácie v prevencii relapsu, je metaanalýza dlhodobých (trvanie najmenej 6 mesiacov), dvojito slepých, placebo alebo konvenčným antipsychotikom kontrolovaných štúdií, ktorú publikoval Leucht et al. (10). Základné výsledky sú nasledovné: ak sa porovná skupina novších antipsychotík s placebom, riziko relapsu schizofrénie je o 21% nižšie ako pri placebe, ak sa porovná s konvenčnými antipsychotikami, riziko je nižšie o 8%.

Od publikácie tejto metaanalýzy boli zverejnené výsledky viacerých dvojito slepých, randomizova-

ných štúdií, ktoré porovnávali antipsychotiká druhej generácie s konvenčnými antipsychotikami, placebo alebo iným antipsychotikom (antipsychotikami) druhej generácie. V nasledujúcom stručnom výbere uvedieme niektoré z nich, základnou podmienkou pre voľbu bolo dvojito slepé, randomizované usporiadanie, trvanie v dĺžke najmenej 6 mesiacov a to, že publikácia nebola zaradená do metaanalýzy publikovanej v 2003 (10).

Vybrané štúdie

Aripiprazol je najnovším antipsychotikom druhej generácie v klinickom používaní, je prvým registrovaným antipsychotikom s mechanizmom účinku založenom na parciálnom agonizme dopamínových receptorov. Aripiprazol bol v dvojito slepých podmienkach v dlhodobom sledovaní porovnávaný s placebom, haloperidolom a olanzapínom. Do 26 týždňovej, randomizovanej, dvojito slepej štúdie s dĺžkou liečby 26 týždňov (14), v ktorej sa sledovala účinnosť aripiprazolu v porovnaní s placebom, bolo zaradených 310 pacientov s chronickým priebehom schizofrénie v stabilizovanom klinickom stave. Relaps definovaný klinickým zhoršením stanoveným pomocou posudzovacích škál sa vyskytol častejšie u pacientov priradených k podávaniu placeba. Rozdiel

Tabuľka 1. Psychopatologické príznaky navrhované na stanovenie remisie – rozdelenie podľa dimenzií psychopatológie a položiek posudzovacích škál (podľa 2)

DIMENZIA PSYCHOPATOLÓGIE	DSM IV kritérium	SAPS a SANS		PANSS		BPRS	
		Kritérium	č.	Kritérium	č.	Kritérium	č.
PSYCHOTIZMUS	Bludy	Kritérium Bludy (SAPS)	č. 20	Bludy Neobvyklé obsahy myslenia	P1 G9	Grandiozita	8
						Podozrievavosť	11
						Neobvyklé obsahy myslenia	15
DEZORGANIZÁCIA	Halucinácie	Halucinácie (SAPS)	7	Halucinačné správanie sa	P3	Halucinačné správanie sa	12
	Dezorganizovaný rečový prejav	Pozitívne formálne poruchy myslenia (SAPS)	34	Konceptuálna dezorganizácia	P2	Konceptuálna dezorganizácia	4
NEGATÍVNE PRÍZNAKY	Závažne dezorganizované alebo bizarné konanie Negatívne príznaky	Bizarné konanie (SAPS)	25	Manierovanie/zvláštne polohy	G5	Manierovanie/zvláštne polohy	7
		Afektívne oploštenie (SANS)	7	Oploštená afektivita	N1	Oploštená afektivita nie sú relevantné symptómy	16
		Hypobúlia/apatia (SANS)	17	Sociálne stiahnutie sa	N4		
		Anhedónia/ sociálna stiahnutosť	22				
	Alogia (SANS)	13	Chýbanie spontánnosti v prejave	N6	nie sú relevantné symptómy		

Skratky: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition; PANSS: The Positive and Negative Syndrome Scale; SAPS: Scale for the Assessment of Positive symptoms; SANS: Scale for the Assessment of Negative symptoms; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; č.: číslo položky danej posudzovacej škály

vo vypočítanej pravdepodobnosti pre zotrvanie v štúdiu bez relapsu v 26. týždni bol štatisticky významný (62,6% pre aripiprazol, 39,4% pre placebo; $p < 0,001$). 54,2% pacientov liečených aripiprazolom a 71% pacientov priradených k podávaniu placeba ukončilo štúdiu predčasne.

Porovnanie aripiprazolu a haloperidolu bolo publikované ako súhrnná analýza dvoch dvojito slepých štúdií, do ktorých boli pôvodne zaradení pacienti s akútnym relapsom schizofrénie. Po splnení stanovených kritérií mohli byť títo pacienti zaradení do dlhodobého sledovania za dvojito slepých podmienok s plánovaným trvaním 52 týždňov (8). Počas dlhobehovej fázy bol relaps definovaný ako zlyhanie v udržaní už predtým dosiahnutej pozitívnej klinickej odpovede. Ak bola pozitívna klinická odpoveď definovaná ako zlepšenie o $\geq 20\%$ celkového skóre škály PANSS, nebol zistený štatisticky významný rozdiel v miere vypočítaného odhadu pre relaps medzi oboma liekmi. Pri definícii pozitívnej klinickej odpovede ako zlepšenia o $\geq 30\%$ celkového skóre škály PANSS počas 28 dní a navyše pri jednej následnej kontrole sa zistil štatisticky významný rozdiel. U 85% pacientov liečených aripiprazolom oproti 79% pacientov liečených haloperidolom, u ktorých sa dosiahla takto definovaná klinická odpoveď, by zlepšenie podľa vypočítaného odhadu pretrvalo do 52. týždňa ($p = 0,098$). 43% pacientov z aripiprazolovej skupiny (randomizovaných 861 pacientov) a 30% pacientov zo skupiny liečenej haloperidolom (433 randomizovaných pacientov) štúdiu ukončilo. Rozdiel bol štatisticky významný ($p < 0,001$).

Výsledky porovnania liečby aripiprazolom a olanzapínom v dvojito slepej, randomizovanej

štúdiu v plánovanom trvaní 52 týždňov boli zverejnené na internetovej stránke (3). Vo výsledkoch nie sú relevantné informácie pre vyhodnotenie miery relapsov, pre porovnanie s inými štúdiami je zaujímavý údaj o predčasnom ukončení účasti v štúdiu – 53% pacientov zo skupiny liečenej olanzapínom a 61% pacientov liečených aripiprazolom (z 348 pacientov priradených k liečbe olanzapínom a 355 pacientov priradených k liečbe aripiprazolom) štúdiu predčasne ukončilo.

Očakávaným prínosom kombinácie antipsychotika druhej generácie s depotnou formou podávania je predovšetkým zlepšenie kompliance u pacientov a následne pozitívne klinické i funkčné výsledky. Injekčný risperidón s dlhotrvajúcim účinkom je prvým druhogeneračným antipsychotikom dostupným v klinickej praxi s takouto aplikačnou formou. Po výsledkoch dlhodobých otvorených štúdií a publikovaných reanalýzach, v ktorých sa aplikovali kritériá pre dosiahnutie a udržania remisie, boli formou vývesky zverejnené výsledky dvojito slepej, 52 týždňovej štúdie. V štúdiu však nebol použitý komparátor, ale pacienti s diagnózou schizofrénie alebo schizoafektívnej poruchy boli náhodne priradení na liečbu dávkou 25 mg alebo 50 mg injekčného risperidónu podávaného každé dva týždne (9). Z 323 stabilizovaných pacientov neukončilo štúdiu 48,6% pacientov, z nich bol relaps ochorenia stanovený ako príčina vyradenia zo štúdie u 19,8%. Rozdiel v čase do relapsu medzi skupinami pacientov s dávkou 25 mg alebo 50 mg nebol štatisticky významný. 10% pacientov zo skupiny s 25 mg risperidónu a 6% pacientov zo skupiny s 50 mg risperidónu bolo v sledovanom období rehospitalizovaných.

Schooler et al. (16) uverejnili výsledky dvojito slepej randomizovanej štúdie, v ktorej sa porovnávala liečba risperidónom a haloperidolom u pacientov s prvou epizódou schizofrénie, schizoafektívnej poruchy alebo schizofreniformnej poruchy (terminológia podľa DSM-IV). Štúdia má okrem základných výsledkov dva významné prínosy – porovnávala sa liečba nízkymi dávkami antipsychotík (priemerná modálna dávka 3,3 mg/deň pre risperidón a 2,9 mg pre haloperidol) a podľa autorov je to najdlhšia štúdia s podobným usporiadaním. Sledovanie bolo plánované na dva roky, no prví zaradení pacienti mohli v štúdiu zotrvať až 6 rokov. Do analýzy bolo zaradených 455 pacientov vo veku 16 až 45 rokov. Jedným z cieľov štúdie bolo hodnotenie miery relapsov u podskupiny pacientov, ktorí v priebehu štúdie dosiahli vopred stanovené kritériá pre klinické zlepšenie. Kritériá pre relaps boli definované pomocou zmeny skóre posudzovacích škál (CGI a PANSS) a/alebo výskytom suicidálneho, homicidálneho konania a sebaopoškodzovania. U pacientov liečených risperidónom sa vyskytlo menej relapsov ako u pacientov liečených haloperidolom (42,1% oproti 54,7%). Rozdiel v čase do objavenia sa relapsu po prechádzajúcom zlepšení bol u pacientov z risperidónovej skupiny štatisticky významne dlhší (medián 466 dní pre risperidón a 205 dní pre haloperidol; $p = 0,008$). Štatisticky významný rozdiel v relapsoch sa dal identifikovať po 145 dňoch. Predčasné ukončenie účasti v štúdiu sa vyskytlo častejšie u pacientov na risperidóne (42,1%) ako u pacientov liečených haloperidolom (36,5%), rozdiel nebol štatisticky významný.

Výnimočné postavenie štúdie CATIE (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; 12) spočíva v tom, že sú v nej vzájomne porovnané za dvojito slepých, randomizovaných podmienok štyri antipsychotiká druhej generácie (olanzapín, kvetiapín, risperidón, ziprasidón) a jedno konvenčné antipsychotikum (perfenazín). Štúdia bola realizovaná na podnet NIMH (National Institute of Mental Health), farmaceutické spoločnosti boli sponzorom použitých liekov. Ako primárny ukazovateľ účinnosti bol stanovený nie celkom zvyčajný parameter – bolo to ukončenie účasti v štúdiu z akýchkoľvek dôvodov. Podľa autorov to odráža hodnotenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti zo strany lekárov i pacientov. Dĺžka sledovania bola naplánovaná na 18 mesiacov. Do analýzy bolo zaradených 1493 pacientov. Účasť v štúdiu predčasne ukončilo 64 % pacientov náhodne priradených k liečbe olanzapínom, 82 % priradených k liečbe kvetiapínom, 74 % priradených k liečbe risperidónom, 75 % pacientov priradených k liečbe perfenazínom a 79 % pacientov priradených k liečbe ziprasidónom. Vypočítaný rozdiel času do ukončenia liečby bol signifikantne dlhší pre olanzapín voči kvetiapínu ($p < 0,001$) a olanzapínu voči risperidónu ($p < 0,002$). Zistený rozdiel medzi olanzapínom v porovnaní s perfenazínom a ziprasidónom stratil stanovenú úroveň štatistickej významnosti po korekcii pre mnohonásobné štatistické porovnávanie. Štatisticky významné rozdiely v porovnaní dĺžky času do ukončenia liečby pre nedostatočnú účinnosť sa zistili pre skupinu pacientov liečených olanzapínom voči skupine liečenej perfenazínom ($p < 0,001$), kvetiapínom ($p < 0,001$) a risperidónom ($p < 0,001$). Nezistili sa štatisticky významné rozdiely medzi skupinami v čase do ukončenia liečby pre nežiaduce účinky. Rovnaké výsledky ako pre vyššie uvedené predčasné ukončenie účasti v štúdiu z akýchkoľvek dôvodov sa zistili i pre čas do ukončenia liečby z rozhodnutia pacientov.

Diskusia a závery

Vzhľadom na stanovený rozsah článku sú vo výbere uvedené iba niektoré dvojito slepé, randomizované štúdie s antipsychotikami druhej generácie a prehľad zďaleka nie je kompletný či komplexný. Zaradili sme 3 štúdie s novým antipsychotikom (aripiprazol), jednu štúdiu s novou liekovou formou (injekčný risperidón s dlhotrvajúcim účinkom, aj keď v štúdiu nebol použitý aktívny komparátor alebo placebo) a dve štúdie, ktoré neboli iniciované farmaceutickými spoločnosťami a považujeme ich za mimoriadne prínosné (12, 16). Do prehľadu nebolo zaradených niekoľko dlhodobých dvojito slepých, randomizovaných štúdií publikovaných po roku 2003, ktoré priamo porovnávajú dve druhogeneračné antipsychotiká (dostupné je priame porovnanie

olanzapínu s risperidónom, amisulpridom, ziprasidónom a klopazínom a tiež porovnanie amisulpridu s risperidónom). Aj uvedené štúdie však vyvolávajú otázku a umožňujú niektoré zovšeobecnenia.

Nápadný a zarážajúci je predovšetkým veľký počet pacientov, ktorí predčasne ukončili účasť v štúdiách, a to napriek tomu, že pacienti museli vyhovovať kritériám pre zaradenie a vylučovacím kritériám, ktoré boli vopred stanovené. Zdá sa, že zotrvanie viac ako 50 % pacientov v štúdiu trvajúcej 6 mesiacov a viac je skôr výnimočné. Analýza príčin prerušenia účasti v štúdiu sa potom stáva rovnako dôležitou (alebo dokonca primárnou, ako je to v štúdiu CATIE) ako konečná analýza „pozitívnych“ ukazovateľov účinnosti. Bez takejto analýzy sú výsledky akejkolvek štúdie nekompletné. Pre vysokú mieru predčasného ukončenia sledovania je nutné použiť na spracovanie chýbajúcich údajov štatistické metódy, ktoré môžu byť nevhodné alebo nepresné a prezentované výsledky môžu byť skreslené (11).

Do rôznych štúdií sú zaradovaní veľmi heterogénni pacienti. Môžu sa líšiť už v takom základnom ukazovateli, ako je diagnóza. Odlišnosť základných priebehových charakteristík schizofrénie, schizofaektívnej a schizofornnej poruchy môže podstatným spôsobom ovplyvňovať výsledok, hlavne výsledok pri dlhodobom sledovaní. Ciele štúdie (napr. je rozdiel medzi cieľom preukázať rozdiel v účinnosti

alebo preukázať, že sa účinnosť medzi dvoma liekmi neodlišuje), počet zaradených pacientov, vylučovacie kritériá pre zaradenie do štúdie (napr. vylúčenie pacientov s abúzm psychotropných látok, pacientov so suicidálnymi tendenciami) a ďalšie faktory spôsobujú, že sumarizácia údajov z viacerých štúdií je sporná. Navyše, výberový súbor pacientov zaradených do štúdie sa môže podstatne odlišovať od bežných pacientov v klinickej praxi. Tento problém nevyriešia ani „mega-štúdie“ a metaanalýzy (5). Využitelnými komplementárnymi údajmi by mohli byť skôr výsledky observačných štúdií (napr. 4).

Hoci publikované výsledky dvojito slepých, randomizovaných štúdií s antipsychotikami druhej generácie, v ktorých sa sledovala miera relapsu pri schizofrénii a príbuzných ochoreniach, nie sú natoľko jednoznačné, akoby sa očakávalo, predsa je prítomná zreteľná tendencia, ktorá svedčí o ich lepšej účinnosti. Dôležité však je, ako tieto výsledky overí klinická prax. Výsledky dvojito slepých, randomizovaných štúdií by mali byť základným orientačným ukazovateľom pre výber najvhodnejšieho lieku pre konkrétneho pacienta.

MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: jan.pecenak@faneba.sk

Literatúra

- Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 346–351.
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 441–449.
- Clinical Study Report CN138003; SYNOPSIS. www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_509_5.pdf. Prístup na stránku 12. 12. 2005.
- Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O, Leadbetter J, Assuncao S. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 1021–1030.
- Furukawa T. Meta-analyses and megatrials: neither is the infallible, universal standard. *Evid. Based Ment. Health*, 2004; 7: 34–35.
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173–188.
- Häfner H, Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In.: Hirsch S.R. Weinberger D. /Eds./: Schizophrenia. Second Edition. Blackwell Publishing, 2003. p. 101–141.
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6 : 325–337.
- Lasser R, Rodriguez S, Turkoz I, Gharabawi G, Simpson G. Optimization Of Long-Acting Risperidone For Maintenance Therapy In Schizophrenia. Výveska. International Congress on Schizophrenia Research, April 2–6, 2005; Savannah, USA.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1209–1222.
- Mallinckrodt CH, Sanger TM, Dube S, DeBrota DJ, Molenberghs G, Carroll RJ, Potter WZ, Tollefson GD. Assessing and interpreting treatment effects in longitudinal clinical trials with missing data. *Biol Psychiatry*. 2003; 15: 754–760.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209–1223.
- O'Donovan C. Achieving and Sustaining Remission in Depression and Anxiety Disorders: Introduction. *Can J Psychiatry*, 1 49, Suppl 1, 2004: 5S–9S.
- Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 1048–1056.
- Roberts G, Wolfson P. The rediscovery of recovery *Advan Psychiat Treat*, 2004; 10: 37–49.
- Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdekens M, Swyzen W, De Smedt G.: Early Psychosis Global Working Group. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 947–953.