

**Läkemedel:** Abilify (aripiprazol)  
**Företag:** Bristol Myers Squibb  
**Godkänt för försäljning:** 2004-06-04  
**Granskat:** 2005-09-01

### Utlåtande från Läksaks expertgrupp för psykiatri

Aripiprazol (Abilify) representerar ett nytänkande. En förhoppning är att aripiprazol bättre skall upprätthålla optimal dopaminerg transmission jämfört med övriga neuroleptika och därmed gynna kognitiva funktioner. En annan är färre extrapyramidala biverkningar. Dessa förhoppningar har dock ej säkerställts. Aripiprazol bör därför användas återhållsamt och med särskilt noggrann klinisk uppföljning. Kloka Listans råd står sig.

# Aripiprazol – nytt antipsykotikum som inte är bättre än haloperidol

## Sammanfattning

Aripiprazol (Abilify) är ett tredje generationens antipsykotikum med en ny farmakologisk profil. Aripiprazol är en partiell agonist med egenstimulerande effekt på dopamin  $D_2$ - och  $5-HT_{1A}$ -receptorerna, samt en  $5-HT_{2A}$ -antagonistisk effekt.

Hypotesen avseende verkningsmekanismen är att ”lagom” balans mellan blockering och stimulering av  $D_2$ -receptorn skall leda till färre extrapyramidala symptom (EPS) och möjligen bättre effekt mot de så kallade negativa psykossymptomen.

Aripiprazol är inte bättre än alternativen haloperidol eller risperidon avseende antipsykotisk effekt. Effekten av aripiprazol 15 eller 30 mg/dag i kliniska prövningar på patienter med akuta skov av schizofreni skiljer sig inte från effekten av höga doser haloperidol (10 mg) avseende såväl negativa som positiva symptom. EPS rapporterades av 27 procent av patienterna i aripiprazolgruppen, och av 58 procent i haloperidolgruppen. Antikolinerga läkemedel användes av 57 procent av patienterna i haloperidolgruppen och av 23 procent i aripiprazolgruppen.

Uppgifter saknas angående skillnaden av EPS mellan aripiprazol och haloperidol i optimal dosering (1 - 4 mg/dag). Aripiprazol skiljer sig heller inte från risperidon avseende antipsykotisk effekt hos patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom. Eventuella fördelar avseende extrapyramidala biverkningar jämfört med haloperidol kan inte bedömas eftersom de tillgängliga studierna har använt sig av högre haloperidoldoser än de som används i Sverige.

I motsats till  $D_2$ -blockerare som resulterar i en prolaktinökning så medför behandling med aripiprazol en lätt sänkning av prolaktin. Någon QT-förlängning

under behandling med aripiprazol har inte noterats. Aripiprazol har även sederande effekter och kan förorsaka illamående. Således skiljer sig dess biverkningsspektrum från det som ses vid behandling med till exempel haloperidol. Aripiprazol (Abilify) är ett tredje generationens antipsykotikum med en ny farmakologisk profil. Aripiprazol är en partiell agonist med egenstimulerande effekt på dopamin D<sub>2</sub>- och 5-HT<sub>1A</sub>-receptorerna, samt en 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistisk effekt.

Hypotesen avseende verkningsmekanismen är att ”lagom” balans mellan blockering och stimulering av D<sub>2</sub>-receptorn skall leda till färre extrapyramidala symptom (EPS) och möjligen bättre effekt mot de så kallade negativa psykosymptomen.

Aripiprazol är inte bättre än alternativen haloperidol eller risperidon avseende antipsykotisk effekt. Effekten av aripiprazol 15 eller 30 mg/dag i kliniska prövningar på patienter med akuta skov av schizofreni skiljer sig inte från effekten av höga doser haloperidol (10 mg) avseende såväl negativa som positiva symptom. EPS rapporterades av 27 procent av patienterna i aripiprazolgruppen, och av 58 procent i haloperidolgruppen. Antikolinerga läkemedel användes av 57 procent av patienterna i haloperidolgruppen och av 23 procent i aripiprazolgruppen.

Uppgifter saknas angående skillnaden av EPS mellan aripiprazol och haloperidol i optimal dosering (1 - 4 mg/dag). Aripiprazol skiljer sig heller inte från risperidon avseende antipsykotisk effekt hos patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom. Eventuella fördelar avseende extrapyramidala biverkningar jämfört med haloperidol kan inte bedömas eftersom de tillgängliga studierna har använt sig av högre haloperidoldoser än de som används i Sverige.

I motsats till D<sub>2</sub>-blockerare som resulterar i en prolaktinökning så medför behandling med aripiprazol en lätt sänkning av prolaktin. Någon QT-förlängning under behandling med aripiprazol har inte noterats. Aripiprazol har även sederande effekter och kan förorsaka illamående. Således skiljer sig dess biverkningsspektrum från det som ses vid behandling med till exempel haloperidol.

### **Farmakologisk profil/verkningsmekanism**

Aripiprazol lanseras som en prototyp för tredje generationens antipsykotiska läkemedel, så kallade dopamin-serotonin-systemstabiliserare. Den antipsykotiska effekten anses bero på att aripiprazol är en partiell agonist på dopamin D<sub>2</sub>- och serotonin 5-HT<sub>1a</sub>-receptorer, samt en 5-HT<sub>2</sub>-antagonist. Hypotesen är att denna receptorprofil bidrar till en stabilisering av dopamin- och serotoninssystemen. En partiell D<sub>2</sub>-agonist verkar som antagonist vid överskott av dopamin i bansystem som medför psykos, samtidigt som det blir en agonist i områden med låg dopamintonus, vilket bör minska extrapyramidala biverkningar och prolaktinfrisättning [1].

Aripiprazol har också en moderat affinitet till återupptagsreceptorer för serotonin, vilket kan vara av värde vid samtidig depression (till exempel vid schizoaffektivt

syndrom) [2]. Aripiprazol har även affinitet till dopaminerga D<sub>3</sub>- och D<sub>4</sub>-, 5-HT<sub>2c</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>-,  $\alpha_1$ -adrenerga och histaminerga H<sub>1</sub>-receptorer. Denna receptorprofil kan tänkas vara av betydelse för vissa biverkningar, såsom somnolens, huvudvärk, GI-biverkningar och yrsel [3].

## Farmakokinetik

### Absorption

Aripiprazol absorberas väl och maximala plasmakoncentrationer nås inom 3-5 timmar efter dosering. Aripiprazol undergår minimal presystemisk metabolism. Den absoluta orala biotillgängligheten för tablettformuleringen är 87 procent. En fettrik måltid har ingen effekt på aripiprazols farmakokinetik [2].

### Distribution

Aripiprazol har en skenbar distributionsvolym på 4,9 l/kg vilket tyder på omfattande extravaskulär distribution. Vid terapeutiska koncentrationer är aripiprazol och dehydro-aripiprazol i blodet till mer än 99 procent bundna till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin [2].

### Metabolism

Total clearance av aripiprazol i kroppen är 0,7 ml/min/kg och den är huvudsakligen hepatisk. Aripiprazol metaboliseras genom tre primära metaboliseringsvägar: dehydrogenering, hydroxylering och N-dealkylering. Baserat på in vitro-studier är enzymerna CYP 3A4 och CYP 2D6 ansvariga för dehydrogenering och hydroxylering av aripiprazol och N-dealkylering katalyseras av CYP 3A4. Vid steady state utgör den aktiva metaboliten dehydro-aripiprazol cirka 40 procent av den totala mängden aripiprazol i plasma.

Den genomsnittliga halveringstiden för aripiprazol varierar mellan 75 och 146 timmar beroende av CYP 2D6-aktiviteten. Detta innebär att jämviktskoncentrationer (steady state) uppnås efter två till fyra veckor [2].

## Kliniska prövningar

Effekten av aripiprazol vid schizofreni har jämförts mot placebo, haloperidol, risperidon och olanzapin [4] i korttidsstudier (4-6 veckor) [5, 6, 7] och långtidsstudier (26 och 52 veckor) [8, 9] (Tabell 1 och 2). Dessa studier diskuteras även i en metaanalys i Cochrane [3], samt i studieöversikter [10,11].

Det är anmärkningsvärt att dosen av jämförelsepreparatet haloperidol (10 mg/dag) genomgående har legat högre än vad som idag anses vara optimalt. Positronemissionstomografi (PET)-studier antyder att den optimala antipsykotiska effekten av haloperidol uppnås när 60-70 procent av dopamin D<sub>2</sub>-receptorer är hämmade [12]. Hos ett flertal av patienterna i denna studie var en dosering på 2,5 mg/dag tillräcklig för att uppnå denna effekt [12]. Liknande resultat presenteras även i en annan PET studie, som dessutom visar att incidensen av extrapyramidala biverkningar ökar då D<sub>2</sub>-receptorblockaden överstiger 80 procent [13].

Att välja en dos på 10 mg haloperidol ökar incidensen av dosberoende biverkningar i haloperidolgruppen, vilket medför fler studieavbrott. På grund av detta är det för närvarande inte möjligt att bedöma huruvida aripiprazol har färre biverkningar (eller likvärdig effekt – se nedan) jämfört med haloperidol i optimal dosering. Enligt FASS rekommenderas haloperidol i doseringen 1-4 mg/dag och endast i undantagsfall mer än 8 mg/dag.

**Tabell 1: Korttidsstudier**

Indikation	Duration	Aripiprazoldos	Placebo	Aktiv kontroll	Ref
Schizofreni	6 veckor	10 mg (n = 103) 15 mg (n = 103) 20 mg (n = 97)	n = 107		[7] (Study 13800 - data via FDA)
Schizofreni eller schizoaffektiv störning	4 veckor	20 mg (n = 101) 30 mg (n = 101)	n = 103	Risperidon 6 mg (n = 99)	[5]
Schizofreni eller schizoaffektiv störning	4 veckor	15 mg (n = 102) 30 mg (n = 102)	n = 106	Haloperidol 10 mg (n = 104)	[6]

**Tabell 2: Långtidsstudier**

Indikation	Duration	Aripiprazol dos	Kontrollbehandling	Ref
Stabil neuroleptika-behandlad schizofreni	26 veckor	15 mg (n = 148)	Placebo (n = 149)	[8]
Schizofreni efter akut relaps	52 veckor	30 mg (n = 861)	Haloperidol 10 mg (n = 433)	[9]

De flesta studier redovisar effekt på den så kallade PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale; som primär studievariabel (primary endpoint) [14].

*PANSS är ett sammansatt skattningsverktyg med 30 områden (items), som rör generell psykopatologi (16 items), positiva symptom (7 items), och negativa symptom (7 items). Den behandlande läkaren skattar svårighetsgraden för varje "item" på en sjugradig skala. PANSS-poäng kan således ligga mellan 30 och 210. Ofta ligger PANSS över 90 för patienter med schizofreni som ingår i kliniska prövningar [15].*

Avseende PANSS-skattning hade samtliga aktiva behandlingar effekter som var signifikant bättre än placebo. Studierna antyder inget tydligt dos-effekt-samband för aripiprazol i doser mellan 10 och 30 mg/dag.

I korttidsstudierna låg PANSS score inför studien (baseline) inom intervallet 92 - 100 för samtliga grupper. Aripiprazol (10-30 mg) medförde en minskning med 11 - 15 poäng, risperidon en minskning med 16 poäng och haloperidol en minskning med 14 poäng. I placebogrupperna minskade PANSS med mellan 2 och 5 poäng.

Separata jämförelser av lindringen av positiva och negativa symptom antyder inga fördelar för aripiprazol på någondera. Ett stort problem med samtliga aripiprazolstudier är det stora bortfallet på grund av studieavbrott (tabell 3). Detta resulterar i att bedömningar av effekten endast baseras på en liten del av de behandlade patienterna. Detta gäller naturligtvis inte bara studier med aripiprazol utan generellt för studier med stort bortfall. Att redovisa data för samtliga

studerade patienter ett år efter påbörjad studie skulle kunna ge en bättre uppfattning om effekt i den kliniska situationen (*anmärkning C-O Stiller*)

**Tabell 3:** Studieavbrott

	Placebo	Aripiprazol 15 mg	Aripiprazol 20 mg	Aripiprazol 30 mg	Risperidon 6 mg	Haloperidol 10 mg
<u>Korttidsstudier 4 veckor</u>						
[6]	45 %	33 %		41 %		40 %
[5]	50 %		40 %	34 %	37 %	
<u>Långtidsstudier 26 – 52 veckor</u>						
[8]	71 %	54 %				
[9]				57 %		70 %

Vid ”baseline” låg medelvärdet på PANSS score på cirka 82 i den ena långtidsstudien [8]. Aripiprazol 15 mg minskade PANSS med två poäng efter såväl 6 som 26 veckors behandling medan PANSS för placebogruppen försämrades med två poäng.

Den relativa risken för återfall under behandling med aripiprazol jämfört med placebo var 0,5 (95 % konfidensintervall: 0,35-0,71). 57 procent av patienter i placebogruppen och 34 procent av patienterna i aripiprazolgruppen uppfyllde kriterierna för återfall.

Kriterier för återfall [8]:

Minst ett av följande:

1. Clinical Global Impression scale (CGI-I)  $\geq 5$
2. PANSS  $\geq 5$  subscore aggressivitet (hostility) och avsaknad av samarbete (uncooperativeness) under 2 dagar i rad
3.  $\geq 20$  % ökning av PANSS total poäng

I den andra långtidsstudien (52 veckor), som jämförde aripiprazol 30 mg/dag med haloperidol 10 mg/dag inkluderades patienter med minst 60 poäng på PANSS vid ”baseline”[9]. Medel-PANSS redovisas inte i denna studie. Behandling med haloperidol eller aripiprazol resulterade i minskningar av PANSS-skattningar av ”negative score” på fyra (haloperidol) respektive fem (aripiprazol) poäng.

Som primär effektvariabel angavs en minst 20-procentig förbättring i PANSS vid minst ett observationstillfälle. Detta under förutsättning att man inte kliniskt skall ha försämrats i sin schizofreni och att ”Clinical global impression score” (CGI) var 5 eller mindre. Av de aripiprazolbehandlade patienterna uppfyllde 72 procent detta responskriterium att jämföras med 69 procent i haloperidolgruppen, det vill säga ingen skillnad [9]. Den kliniska relevansen av detta primära effektmått är svårtolkad.

Avseende den sekundära effektvariabeln ”mer än 30 procentig förbättring under minst 28 dagar” noterades en statistiskt signifikant bättre effekt i aripiprazolgruppen (52 %) jämfört med haloperidolgruppen (44 %) [9]. Det höga

bortfallet av patienter i haloperidolgruppen (troligen på grund av för hög dos) har sannolikt påverkat detta utfall till aripiprazols fördel. Resultaten analyserades enligt LOCF (last observation carried forward) vilket innebär att tidiga behandlingsmisslyckanden i haloperidolgruppen, på grund av intolerabla biverkningar, i hög grad minskar möjligheten att få en effekt av haloperidol.

Aripiprazolbehandlade patienter minskade depressionsskattningar på Montgomery-Åsberg skalan (MADRS) med tre poäng jämfört med en minskning med två poäng för haloperidol. Även om denna skillnad var statistiskt signifikant, så saknar den sannolikt klinisk betydelse.

Brister med aripiprazolstudierna enligt författarna till en Cochrane metaanalys [3]

1. **För hög dos av jämförelsepreparat.** Doserna för jämförelsepreparaten skiljer sig från daglig klinisk praxis.
2. **Få långtidsstudier.** De flesta studier varade kortare tid än 12 veckor. Endast en studie var längre än 26 veckor.
3. **Stora bortfall.** Ett mycket stort problem med aripiprazolstudierna var det stora bortfallet. I långtidsstudierna avbröt 57 procent i aripiprazolgruppen och 70 procent i haloperidolgruppen. Tolkningen av de återstående data blir svår inte minst när man använder sig av "last observation carried forward", det vill säga att patientdata från tidpunkten vid studieavbrott bibehålls vid sammanställning av data vid studiens slut.
4. **Ofullständig biverkningsrapportering.** Endast biverkningar med högre incidens än 5- 10 procent rapporteras.
5. **Kliniskt relevanta utfallsdata redovisas inte.** Data avseende bland annat generell funktion, tillfredsställelse med behandlingen, hälsoekonomi och kognitiv funktion redovisas inte.

Vår genomgång av dokumentationen för aripiprazol ger oss ingen anledning att ifrågasätta dessa kritiska synpunkter från Cochraneanalysen [3].

## Biverkningar

### I kliniska studier

Jämfört med haloperidol (10-20 mg) var incidensen extrapyramidala biverkningar hos patienter som behandlas med aripiprazol lägre. Med ett underlag från 1854 patienter låg NNT för aripiprazol på 4 (95 % konfidensintervall 3 - 5), vilket innebär att fyra patienter måste behandlas med aripiprazol i stället för haloperidol i den mycket höga doseringen 10 mg/dag för att en patient skall slippa extrapyramidala biverkningar.

I långtidsstudien [9] var incidensen extrapyramidala syndrom 27 procent i aripiprazolgruppen (30 mg) mot 58 procent i haloperidolgruppen (10 mg). Dosen av haloperidol är påtagligt högre än rekommendationerna i Sverige (8 mg/dag



skall endast undantagsvis överskridas enligt FASS). Jämförelser mellan aripiprazol och haloperidol i optimal dosering (1-4 mg/dag) avseende EPS saknas. Extrapyramidala symtom är klart dosberoende och uppträder sällan vid en haloperidoldosering understigande 3 mg/dag.

Jämfört med placebo och i motsats till risperidon och haloperidol medför aripiprazol ingen prolaktinökning [5, 6]. Symptom som konsekvens av prolaktinökningen redovisas dock inte. I dessa studier undersöktes även EKG och aripiprazol medförde ingen QT-förlängning. Studierna var dock underdimensionerade för att visa problem med jämförelsepreparaten risperidon och haloperidol. Signifikanta fördelar med aripiprazol jämfört med dessa neuroleptika avseende effekter på QT-tiden har således inte visats i publicerat material.

Incidensen av viktökning förefaller vara högre för aripiprazol än för haloperidol, men lägre än för olanzapin [4].

Övriga vanliga biverkningar som är speciella för aripiprazol, såsom sederig/somnolens och illamående, är dåligt beskrivna i studierna eftersom dessa inte redovisar biverkningar med en incidens > 5 %, men de är angivna i produktmonografin (se nedan).

#### **Enligt produktmonografin (SPC)[2]**

Vanliga biverkningar (1/10 - 1/100):

Följande biverkningar förekom oftare än med placebo, och identifierades som möjligen medicinskt relevanta: yrsel, sömnlöshet, akatysi, sömnhet, tremor, dimsyn, huvudvärk, asteni, illamående, kräkningar, dyspepsi, förstoppning.

Mindre vanliga biverkningar (1/100 - 1/1 000):  
takykardi, ortostatisk hypotension.

Biverkningar som förknippas med antipsykotisk behandling och som också rapporterats vid behandling med aripiprazol inkluderar malignt neuroleptiskt syndrom, tardiv dyskinesi och cerebrala krampanfall. Dessa biverkningar förekommer även vid behandling med övriga läkemedel mot schizofreni. Eftersom jämförelse med till exempel haloperidol i optimal dosering saknas är det svårt att bedöma huruvida det föreligger en fördel avseende dessa biverkningar i jämförelse med alternativerna.

### **Interaktioner och dosjustering**

#### **Farmakodynamiska interaktioner**

På grund av alfa 1-adrenerg receptorblockad kan aripiprazol förstärka blodtryckssänkande effekter av vissa blodtryckssänkande medel och förorsaka ortostatism.

Med tanke på de sederande effekterna av aripiprazol bör försiktighet iaktas när aripiprazol tas i kombination med alkohol eller centralt verksamma sederande läkemedel.

#### **Farmakokinetiska interaktioner [2]**

När potenta CYP 3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, itraconazol eller HIV-proteashämmare ) eller CYP 2D6-hämmare (till exempel kinidin, fluoxetin och paroxetin) administreras samtidigt med aripiprazol rekommenderas en minskning/halvering av aripiprazoldosen. När CYP 3A4- eller CYP 2D6-hämmaren utesluts ur kombinationsbehandlingen skall aripiprazoldosen höjas .

Vid samtidig administrering av en potent inducerare av CYP 3A4 (till exempel karbamazepin, rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin och johannesört) ökar metabolismen av aripiprazol och en ökning/fördubbling av aripiprazoldosen rekommenderas. Vid utsättande av potenta CYP 3A4-inducerare skall dosen aripiprazol minskas till den allmänt rekommenderade.

### **Dosering vid nedsatt njur och leverfunktion [2]**

En dosjustering vid nedsatt njur- eller leverfunktion eller på grund av ålder verkar inte vara nödvändig .

### **Graviditet och amning**

Data från behandling av gravida kvinnor med aripiprazol saknas. Djurstudier pekar på potentiella toxiska effekter på fosterutvecklingen.

Djurstudier har visat att aripiprazol utsöndras i modersmjölk. Det är inte känt om aripiprazol utsöndras i bröstmjölk hos människa. Kvinnor som behandlas med aripiprazol bör inte amma.

Carl-Olav Stiller  
docent, bitr. överläkare

Birgitta Norstedt Wikner  
specialistläkare

Paul Hjemdahl  
professor

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

### **Referenser**

1. Rivas-Vasquez RA. Aripiprazole: A novel antipsychotic with dopamine stabilising properties. *Professional Psychology: Research and Practice*. 2003;34:108-11.
2. SPC Abilify. FASS.se. [www]. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från: <http://www.fass.se>
3. El-Sayeh H. and Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004578.
4. Läkemedelsmonografi Abilify. Läkemedelsverkets hemsida [www]. Hämtat från: <http://www.mpa.se>
5. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:681-90.



6. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbhoff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:763-71.
7. Läkemedelsmonografi Abilify. Hemsida för Center for Drug Evaluation and Research. [www] FDA. Hämtat från: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-436\\_Abilify.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-436_Abilify.htm)
8. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG and Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1048-56.
9. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R and Pigott T. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:325-37.
10. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004;64:1715-36.
11. Argo TR, Carnahan RM, Perry PJ. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy*. 2004;24:212-28.
12. De Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PMAJ, Linszen D. Subjective Experience and D2 receptor occupancy in patients with Recent-Onset Schizophrenia Treated with Low Dose Olanzapine or Haloperidol: A randomized, Double Blind study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:303-9.
13. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:514-20.
14. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76
15. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321 :1371-6. Review.