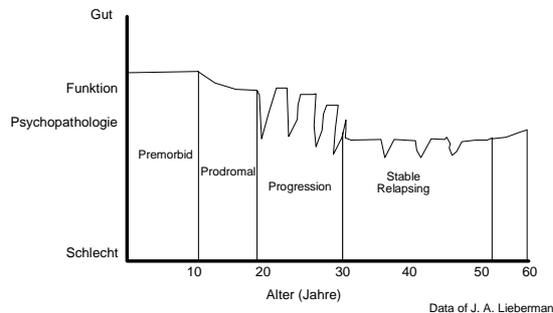
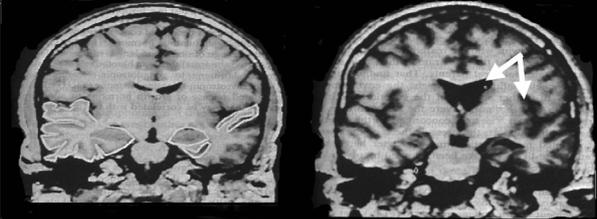


Ablauf der Schizophrenie



Reduktion von Strukturen des Frontal- und Temporallappens



Normal

Schizophrenic

- Beginn der Volumenabnahme wahrscheinlich schon im Prodromalstadium
- Größte Volumenabnahme während der frühen Krankheitsphase
- Weiteres Fortschreiten im Erkrankungsverlauf

Symptomatik der Schizophrenie

Symptomkomplexe

produktiv / positiv
Wahnvorstellungen
Halluzinationen
Denkstörungen

minus / negativ
Affektverflachung
Antriebsmangel
Sozialer Rückzug

Kognitive Symptome

Einschränkung der Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis, Abstraktionsvermögen

Affektive Symptome

Dysphorie, Depressivität, Suizidalität

Aggressive Symptome

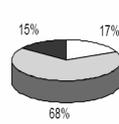
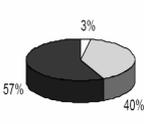
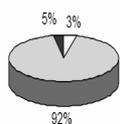
Schizophrenie - Patienten

- Verlauf:
 - meist chronisch, wellenförmig
 - 25% der Patienten erholen sich vollständig
 - 40% haben versch. Krankheitsphasen
 - 25% haben chronische Erkrankung
 - bis 10% verüben Suizid

Langzeit-Prognose der Schizophrenie

Zusammenhang von Diagnosen und Verläufen

Affektive Psychosen (n=61) Schizophrene Psychosen (n=76) Schizoaffective Psychosen (n=60)

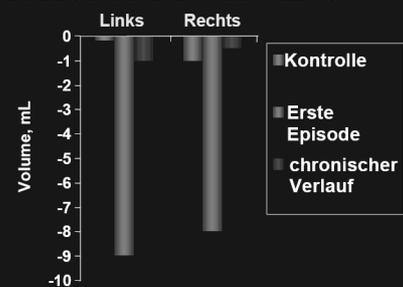


Einzelne Episode
 Verläufe mit Rezidiven und kompletter Remission
 Chronische Verläufe: Verlauf mit andauernden residualen Symptomen

H.-J. Möller, 'Course and Long-Term Treatment of Schizophrenic Psychosis', in: Pharmacopsychiatry 2004, 37 Suppl. 2: S126-S135

Longitudinale Neuroimaging Studie "Erstepisode" und chronische Schizophrenie

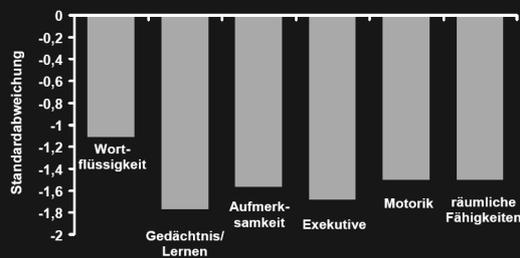
Abnahme des frontalen Hirnvolumens



Gur et al. Arch Gen Psychiatry. 1998; 55:145-152

Kognitive Defizite bei ersterkrankten Schizophrenen

Ersterkrankte verglichen mit gesunden Probanden

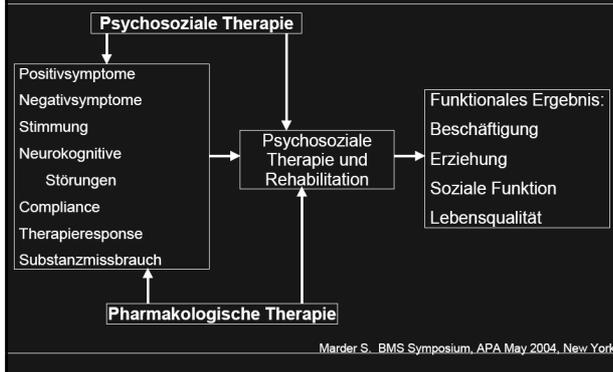


Bilder et al, Am J Psych 2000, 157 (4), 549 – 559

Grundlagen effektiver Therapie

- Psychoedukation und Familientherapie
- Effektive Symptomkontrolle und geringe Nebenwirkungen
- Rückfall- Verhinderungs- Strategien
- Wahl des Medikamentes: oral, i.m.,.....
- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen

Kombination pharmakologische und psychosoziale Intervention



Vorteile einer frühzeitiger therapeutischer Intervention

- Lower dose Antipsychotika zeigen besseres therapeutisches Ansprechen:
 - Frühes Ansprechen, weniger Resistenzen
 - Bessere soziale Aussichten
 - Weniger Residualsymptome
 - Weniger Suizide und weniger forensische Komplikationen
- Psychologische und pharmakologische Intervention kann das Risiko für eine Psychose um 50% reduzieren
- Reduziert Krankenhausaufenthalte, senkt Kosten
- Weniger Relapses, weniger Rehospitalisationen
- Weniger Stress für das familiäre Umfeld

(McGorry)

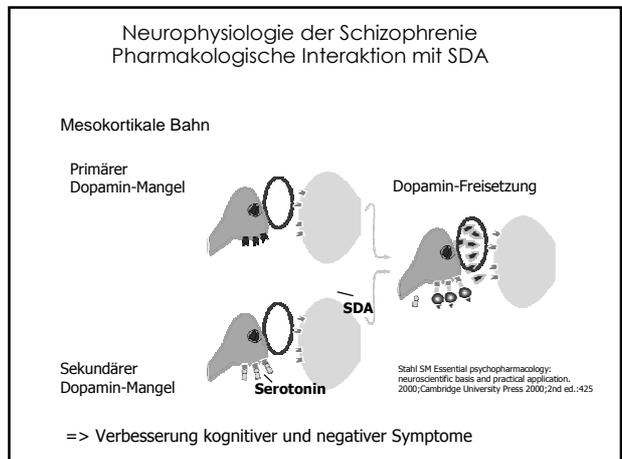
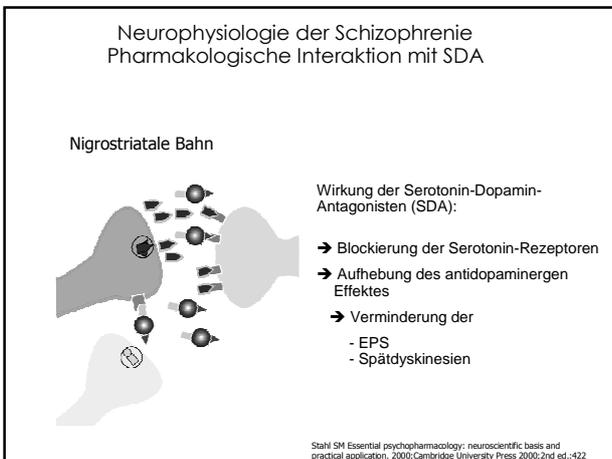
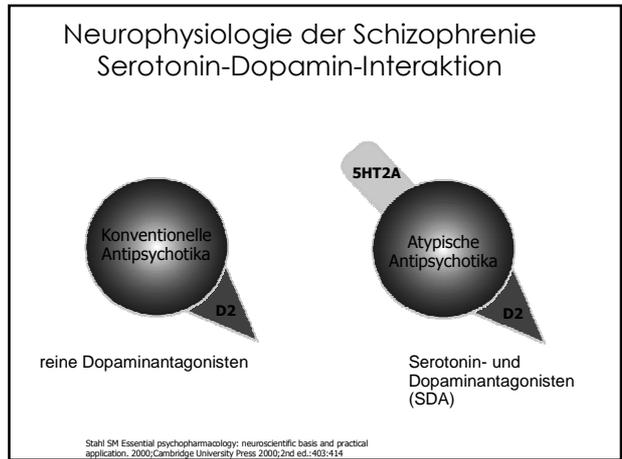
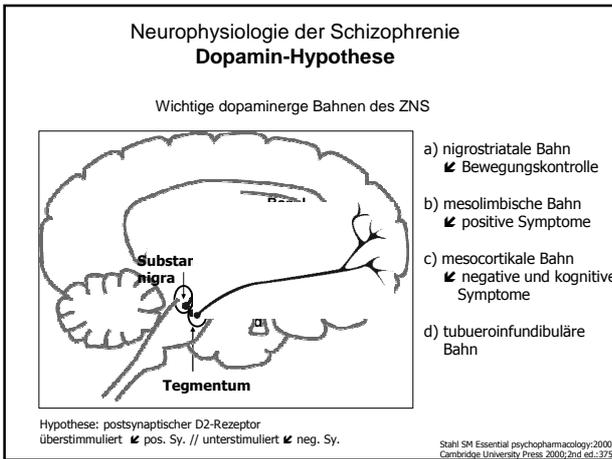
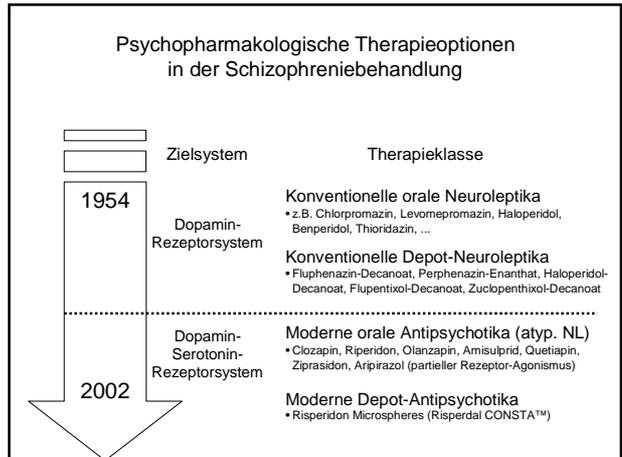
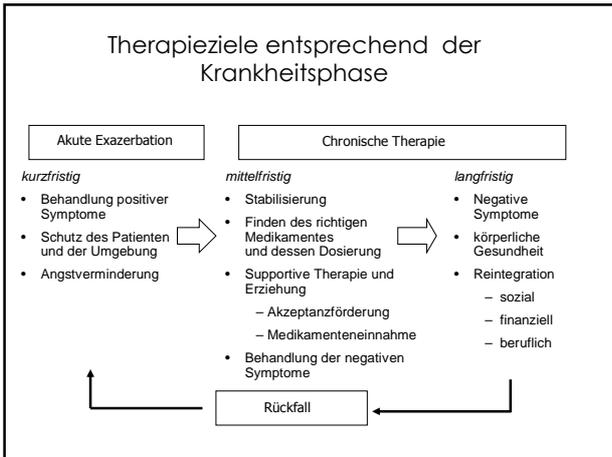
Rückfall hat schwerwiegende Folgen

- Nach jedem Rückfall
 - Erholung ist langsamer und unvollständiger
 - Häufigere Spitalsaufenthalte werden benötigt
 - Medikamenten- Resistenz kann sich entwickeln
 - Wiedererlangung des "Ausgangslevels" wird immer unwahrscheinlicher
 - Patient verliert die Selbstachtung und hat soziale Probleme
 - Erhöhte Belastung für die Familie oder Pflegepersonen

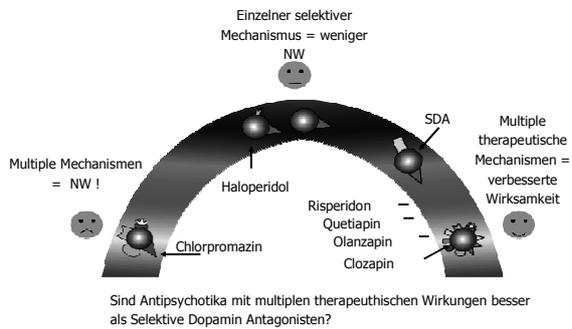
Prognose verbessert sich unter Langzeit-Therapie

- Viele Patienten brauchen lebenslange (lebensbegleitende) antipsychotische Behandlung
- Beenden der Medikation bedeutet Risiko zur Exazerbation und Erhöhung des Risikos eines Relapses

Davis JM, et al. Drugs 1994;47:741-73
Kane JM. N Engl J Med 1996;334:34-4

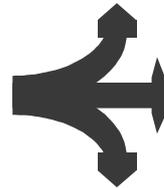


Atypische Antipsychotika



„atypische“ Antipsychotika

Geringe EPS-Inzidenz

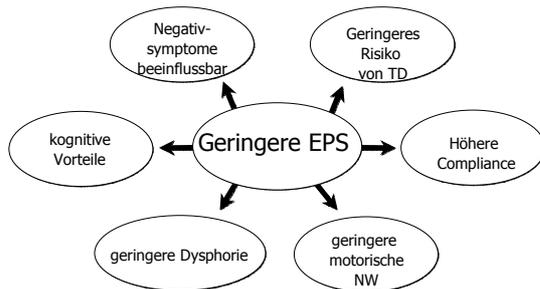


Breites Wirkprofil

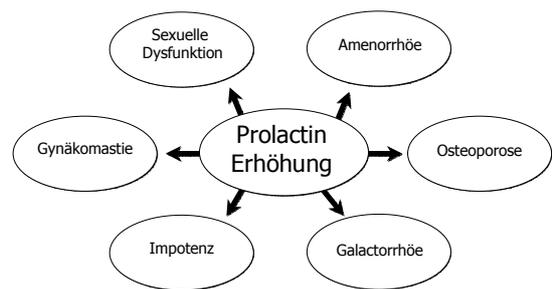
- Positiv-Symptomatik
- Negativ-Symptomatik
- Depressive Begleitsymptomatik
- Kognitive Beeinträchtigung

Kein persistierender Prolaktinanstieg

EPS: Vorteile der atypischen Neuroleptika

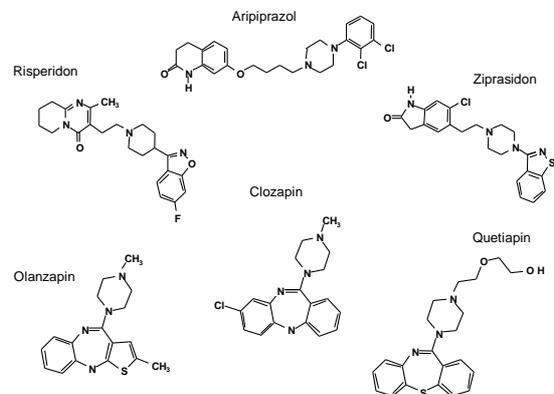


Mögliche Konsequenzen einer Prolaktin Erhöhung

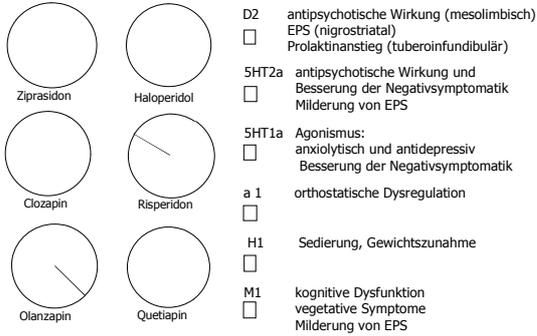


Die neuroleptische Potenz

- HOCHPOTENT
 - Fluanxol (Flupentixol)
 - Dapotum (Fluphenazin)
 - Haldol (Haloperidol)
 - Decantan (Perphenazin)
 - Orap (Primozid)
 - Risperdal (Risperidon)
- NIEDRIGPOTENT
 - Truxal (Chlorproxiten)
 - Esucos (Dixyrazin)
 - Nozinan (Levomepromazin)
 - Buronil (Melperon)
 - Dominal (Prothipendyl)
- MITTELPOTENT
 - Solian (Amisulprid)
 - Abilify (Aripiprazol)
 - Leronex, Lanolept (Clozapin)
 - Zyprex (Olanzapin)
 - Seroquel (Quetiapin)
 - Dogmatil, Mersa (Sulpirid)
 - Zeldox (Ziprasidon)
 - Nipolept (Zotepin)
 - Cisordinol (Zuclopenthixol)

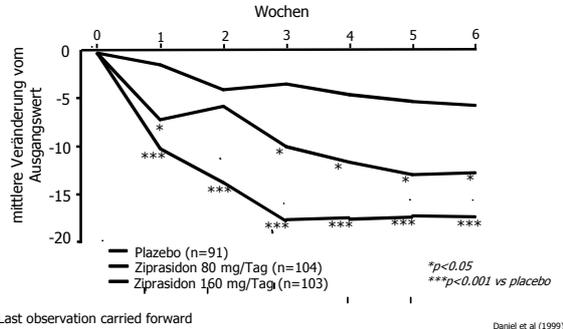


Rezeptorprofil



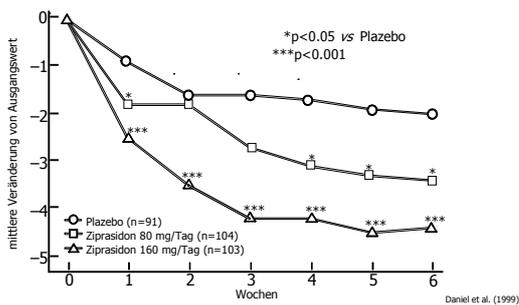
Klinische Wirksamkeit vs. Placebo

PANSS Gesamtscore (LOCF[†], mittlere Ausgangswerte 95,8 - 98,2)



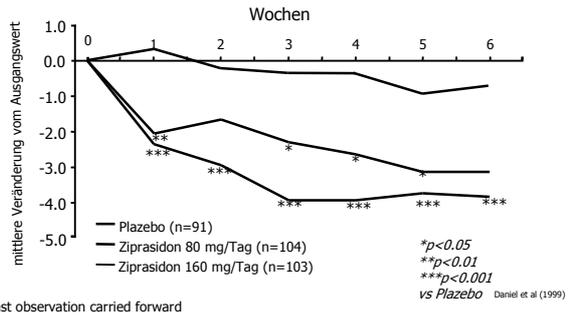
Positivsymptomatik

mittlere Verbesserung der BPRS Kernsymptome nach 6 Wochen (LOCF)

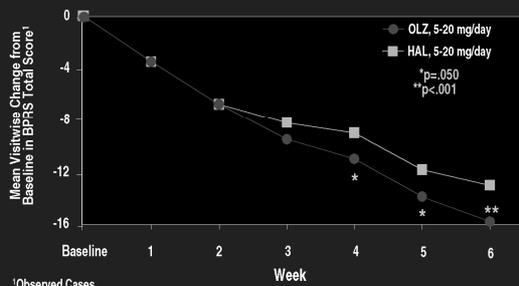


Klinische Wirksamkeit vs. Placebo Negativsymptomatik

PANSS Negativscore (LOCF[†], mittlere Ausgangswerte 24,3 - 25,4)

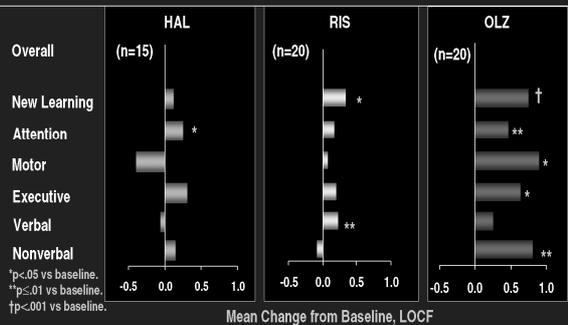


Efficacy of Olanzapine vs Haloperidol in Treating Symptoms of Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, and Schizoaffective Disorder



Tollefson GD, et al. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):457-465.

Cognition Scores Within Treatment



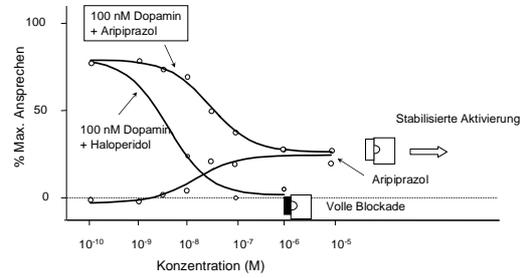
Efficacy of Olanzapine vs Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: Response Rates

Response Criteria	OLZ (n=89) n (%)	CLZ (n=87) n (%)
Kane criteria *	34 (38.2)	30 (34.5)
20% decrease **	53 (59.6)	47 (54.0)
30% decrease **	41 (46.1) †	28 (32.2)
40% decrease **	24 (27.0) ‡	14 (16.1)
50% decrease **	9 (10.1)	9 (10.3)

* BPRS 1-7 improvement $\geq 20\%$ + CGI-S ≤ 3 or BPRS 1-7 ≤ 35 .
 † p=0.059.
 ‡ p=0.080.

Kane J, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-796.
 Tollefson et al. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(1):52-63.

Aripiprazol ist ein partieller Agonist an geklonten humanen D_2 -Rezeptoren



Müller, W.E., *Psychopharmakotherapie* 2002; 9(4): 120-127.

Aripiprazol-Aktivität in Verbindung mit antipsychotischen Effekten

- Aripiprazol zeigt hohe Bindungsaffinität zu D_2 , $5-HT_{1A}$ - und $5-HT_{2A}$ -Rezeptor-Subtypen
 - D_2 -Rezeptoren: Aripiprazol ist ein hochaffiner partieller Agonist
 - $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren: Aripiprazol ist ebenfalls ein partieller Agonist
 - $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren: Aripiprazol ist ein Antagonist

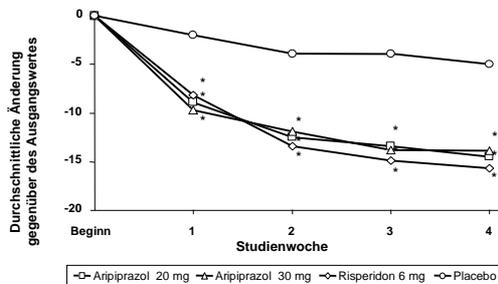
Klinische Studien bei akutem Schizophrenie-Rezidiv

Studie	Aripiprazol (mg/Tag)	Placebo	Aktive Kontrolle (mg/Tag)	Dauer (Wochen)	n	Baseline	
						PANSS (Mittelw.)	CGI-S (Median)
Studie 1	Eskalierend 5-30	✓	Haloperidol 5-20	4	103	89	5
Studie 2	2, 10, 30	✓	Haloperidol 10	4	267	91	5
Studie 3	15, 30	✓	Haloperidol 10	4	414	100	5
Studie 4	20, 30	✓	Risperidon 6	4	404	93	5
Studie 5	10, 15, 20	✓	Keine	6	415	93	5

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale (Positiv- und Negativsyndrom-Skala); CGI-S = Clinical Global Impression-Severity (Klinischer globaler Eindruck - Schweregrad).

Kane et al., *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9): 763-771, Marder et al., *Schizophrenia Res* 2003; 61(2-3): 123-136, Potkin et al., *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7): 681-690.

PANSS-Gesamtwerte

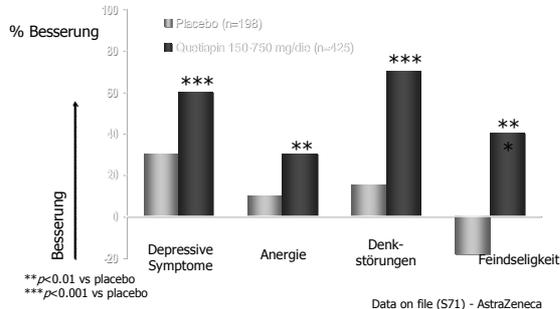


Der durchschnittliche Baseline-Score lag zwischen 91,6 und 94,1; LOCF-Analysen
 * Signifikante Differenz zu Placebo, $p \leq 0,05$

Potkin et al., *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(7): 681-690.

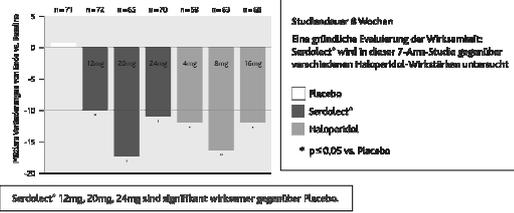
Quetiapin: breite Wirksamkeit

Meta-analyse 3 6-Wochenstudien



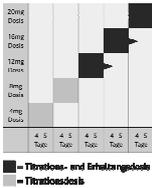
Serdolect® – genauso wirksam wie Haloperidol

Wirksamkeit – PANSS Gesamtscore



Serdolect® Ein Antipsychotikum kehrt zurück

Dosierung



Dosistitration

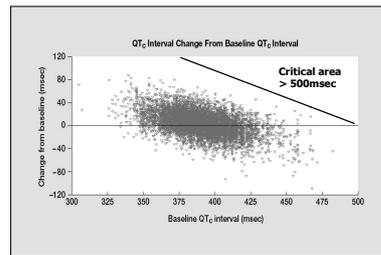
- Beginn 4 mg/Tag schrittweise alle 4-5 Tage um 4 mg erhöhen, bis die optimale Erhaltungsdosis von 12-20 mg/Tag erreicht ist

Erhaltungsdosis

- max. 20 mg/Tag

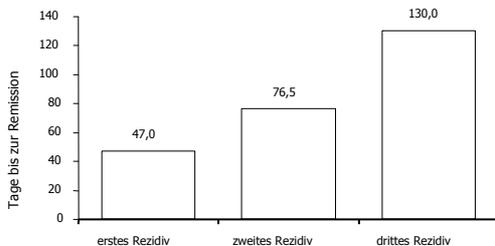
Serdolect® Fachinformation

Verträglichkeit - QT_c-Verlängerung Phase II/III EKG-Studien



Romano S.J., APA New Orleans, 2001

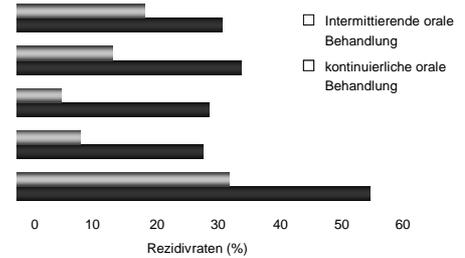
Auswirkungen multipler Rezidive* auf die Remissionszeit



*Mittlere Zeit bis zur Remission in drei aufeinanderfolgenden Krankheitsepisoden (N=10)

Bearbeitet nach Lieberman J. et al., J Clin Psychiatry 1996;57(Suppl. 9):68-71

Kontinuierliche antipsychotische Therapie Geringere Rezidivraten



Kane JM. N Engl J Med 1996;334(1):34-41

Schizophrenie und Nikotinabusus

- Prävalenzrate 50%-80%
- Rauchen als Risikofaktor
 - Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen aber auch Krebs
 - Erhöhtes Risiko für erhöhten BMI, erhöhte Blutfette, Diabetes und Hypertonie
- Therapieprogramme greifen schlecht/nicht

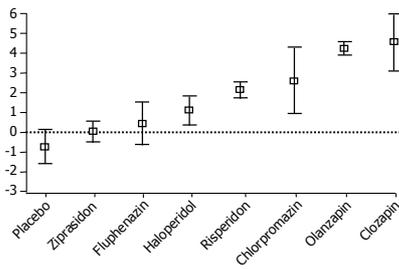
Schizophrenie Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- Adipositas
 - 42% vs 27% der Allgemeinbevölkerung
- Dyslipidämien
 - Häufig, nicht gut charakterisiert bei Schizophrenen
 - Häufig durch Antipsychotika verstärkt
- Diabetes mellitus
 - Ca. 2x Prävalenz Allgemeinbevölkerung
- Nikotinabusus
 - 75% vs 25% of general population
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Ca. 2x Sterblichkeitsrate der Allgemeinbevölkerung

Weitere Faktoren: Psychische Belastungen, Alter, Geschlecht, Familienanamnese

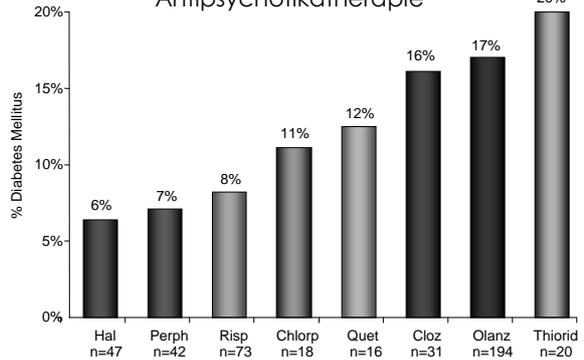
Verträglichkeit – Gewicht: Metaanalyse

Erwartete Gewichtszunahme (in kg) in 10 Wochen (95% CI)



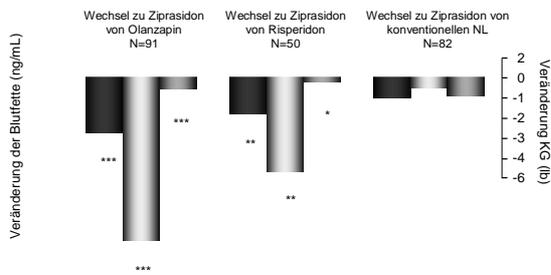
Allison D.B. et al., Am J Psychiatry 1999; 156: 1686-1696

Prävalenz von DM bei Antipsychotikatherapie



Casey. APA. No. NR315, 2001.

Positive Veränderungen kardiovaskulärer Risikofaktoren



* P<0.05
** P<0.01
*** P<0.001 vs baseline

Data on File, Pfizer Inc.

Table 1 Antipsychotic drugs and their effect on QT prolongation, occurrence of torsades de pointes and other reported cardiac side-effects, listed according their prescription frequency 2003 in Austria

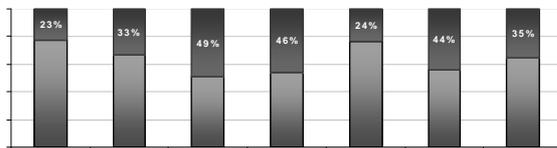
Generic name (brand name)	Substance class	QT prolongation	Torsades de pointes	Other cardiac side effects	Reference
Ziprasidon (Zyprexa)	Atypical	+	+	NR	Agelink et al. (2001); Cohen et al. (2001); Czekalla et al. (2001); Harrigan et al. (2004)
Risperidon (Risperdal)	Atypical	+	+	Cardiomyopathy	Coulter et al. (2001); Hennessy et al. (2002); Harrigan et al. (2004); Llerena et al. (2004)
Prothipendyl (Dominal)	Phenothiazine	NR	NR	NR	NR
Clonidine (Lancet, Lepone)	Atypical	+	NR	Tachycardia, cardiomyopathy, myocardial, arterial hypertension	Kang et al. (2000); Agelink et al. (2001); Cohen et al. (2001a); Cohen et al. (2001b); Hogg et al. (2001); Hennessy et al. (2002); Lin et al. (2004)
Thioridazine (Melleril)	Phenothiazine	+	+	NR	Harrigan-Gro et al. (1996); Hennessy et al. (2002); Llerena et al. (2002b); Rully et al. (2000, 2002); Harrigan et al. (2004); Hennessy et al. (2004); Lin et al. (2004)
Haloperidol (Haldol)	Butyrophenone	+	+	NR	Cohen et al. (2001a); Hennessy et al. (2002); Llerena et al. (2002a); Harrigan et al. (2004); Straus et al. (2004)
Melperone (Buronil)	Butyrophenone	+	+	NR	Hui et al. (1990); Straus et al. (2004)
Chlorpromazine (Truxal)	Phenothiazine	NR	NR	NR	Harrigan et al. (2004)
Zuclopentixol (Sergipal)	Atypical	+	NR	NR	NR
Zuclopipepithol (Cleridinol)	Phenothiazine	NR	NR	NR	NR
Fluphenazine (Dapotam)	Phenothiazine	+	+	Myocarditis, cardiomyopathy	Turbott et al. (1987); Chong et al. (2003)
Levomopromazine (Nuzman)	Phenothiazine	+	+	NR	Kondou et al. (1993)
Sulpiride (Dogmatil, Meneal)	Atypical	+	+	NR	Lin et al. (2004)
Flupentixol (Flamox, Dearnat)	Phenothiazine	NR	NR	NR	Chong et al. (2003)
Etazine (Noblet)	Phenothiazine	NR	NR	NR	NR
Amisulpride (Solian)	Atypical	+	NR	Bradycardia, hypotension, hypertension, palpitations	Pedrosa et al. (2001)
Ziprasidon (Zeldox)	Atypical	+	NR	NR	Stimmel et al. (2007); Harrigan et al. (2004)
Droperidol (Easuco)	Phenothiazine	NR	NR	NR	NR
Perphenazine (Dacoutan)	Phenothiazine	+	+	NR	Schneider et al. (1997)
Timozide (Crasp)	Diphenylbutylpiperidine	+	+	NR	Kirshenblat et al. (1995); Desta et al. (1999)

NR: Not reported

Stölberger et al. International Clinical Psychopharmacology 2005, Vol 20 No 5

Therapietreue unter naturalistischen Bedingungen

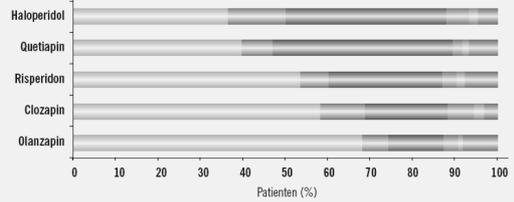
ROT: Patientenanteil, der nach 24 Monaten Behandlungsdauer nicht mehr auf die initiale Monotherapie eingestellt ist.



Monotherapie unter Olanzapin: geringste Notwendigkeit der Therapieänderung

Mod. nach: Haro JM et al. 24-Month Results from the Pan-European SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) Study
Poster presented at 2005 International Congress on Schizophrenia Research April 2-6, 2005; Savannah, Georgia USA

Antipsychotische Therapie in der 2-Jahres-Beobachtung: Beibehaltung, Umstellung oder Absetzen der ursprünglichen Monotherapie



Bitter I et al. Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. European Neuropsychopharmacology 2008, 18:3; 170-180.

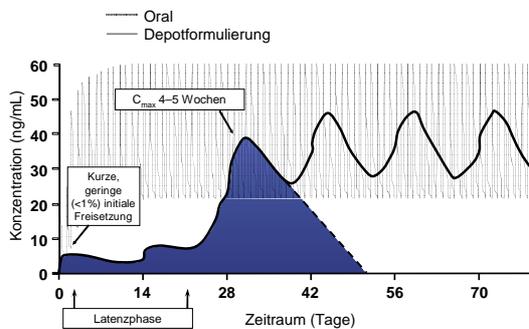
Vorteile der Depotmedikation

- gesamtthaft geringere Substanzbelastung (kein first pass effect)
- gleichmäßigere Plasmaspiegelverläufe, daher geringere Nebenwirkungsrate
- gesicherte Wirkstoffzufuhr, damit bessere Rezidivprophylaxe
- höhere Therapietreue
- einfachere (patientenfreundlichere) Anwendung
- häufigere Patientenkontakte
- keine akzidentelle oder suizidale Überdosierung möglich

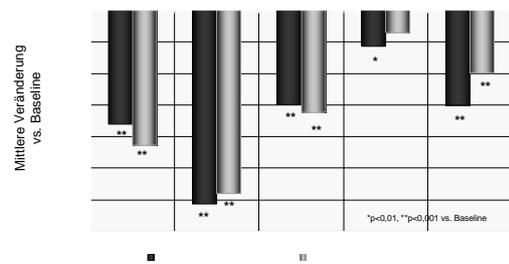
Einführungsdatum

Cisordinol Depot	200mg	6/1984
Cisordinol Depot	500mg	6/1993
Dapotum Depot	25mg	12/1970
Dapotum Depot	50mg,100mg	10/1990
Dapotum Depot	12,5mg	1/1994
Fluanxol Depot	100mg	8/1991
Haldol Decanoat	50mg,150mg	6/1984
Risperdal Consta	25mg, 37,5mg, 50mg	10/2002

Vergleich orale Medikation vs. Depot Plasma Konzentration (simuliert)



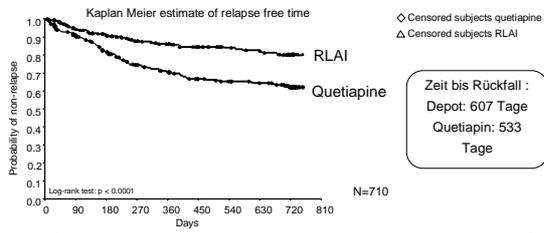
Wirksam auf alle 5 Faktoren der PANSS- Skala



RIS-INT-57

Fleischhacker WW, et al. Schizophr Res 2002;(Suppl.):174

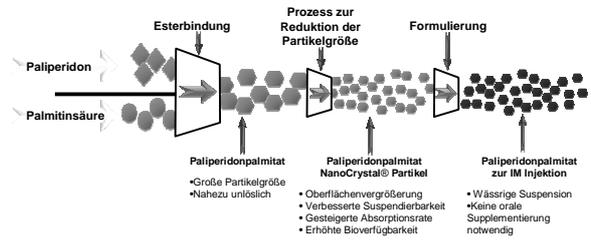
ConstaTRE: Prophylaxe



Über 24 Monate ca. doppelt viele Patienten Rückfall unter Quetiapin (31.3%) iVgl. Zu Depot (16.5%)

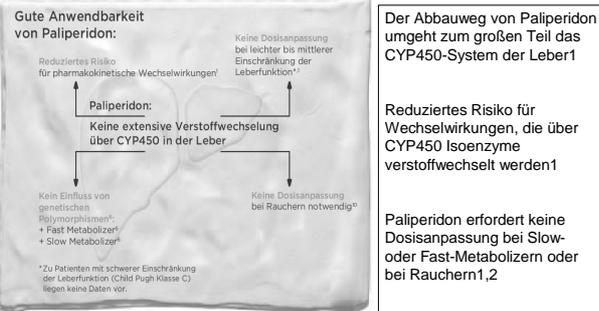
Medori et al. Poster presented at APA, May 3-8 2008, Washington DC, USA. Poster NR4094

Paliperidonpalmitat: Produktentwicklung



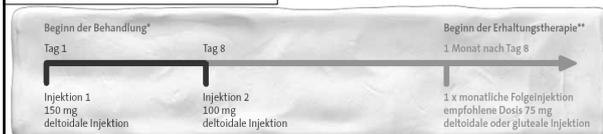
Elan Drug Technologies (2009). Technology focus: helping you bring products to market [Brochure]. Dublin, Irland. http://www.elandrugtechnologies.com/investorlibrary/media/images/_client_specific/TechnologyFocus2.pdf

Paliperidon: Interaktionen



¹ Vermeir et al. Drug Metab Dispos 2008; 36:769-779
² Goktay E et al. Clinical Pharmacology of Paliperidone Palmitate A Parenteral Long-Acting Formulation for the Treatment of Schizophrenia. Reviews on Recent Clinical Trials, 2012, 7, 2-9

Die Dosierung von Paliperidonpalmitat



- Das Ausschleichen der oralen Vorbehandlung kann in der Regel mit Beginn der Paliperidonpalmitat-Behandlung begonnen werden. Sedierende Eigenschaft der Vormedikation berücksichtigen.
- Die empfohlene monatliche Erhaltungsdosis beträgt 75 mg/1,2
- Der Dosierungsbereich richtet sich nach dem klinischen Bild des Patienten. Einige Patienten können auch von niedrigeren oder höheren Dosen innerhalb des Bereichs von 25 – 150 mg profitieren^{1,2}.

* Bei der Umstellung von oraler Vorbehandlung wird für die Injektionen 1 und 2 eine Verabreichung in den Deltoidalmuskel empfohlen, danach wahlweise deltoidale oder gluteale Injektion.

** Nach der zweiten Dosis können die monatlichen Erhaltungsdosen entweder in den Deltoidalmuskel oder in den Glutealmuskel verabreicht werden.

¹ Fachinformation Xepion®
² Goktay S et al. Curr Med Res Opin 2010; 26: 377-87

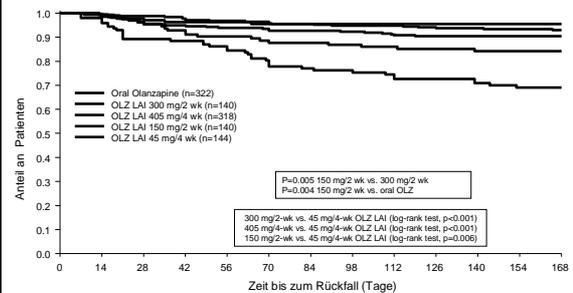
Dosisäquivalenzen: ZypAdhera-Olanzapin

Dosis von oralem Olanzapin	ZypAdhera alle 2 Wochen*	ZypAdhera alle 4 Wochen*
10 mg/die	150 mg	300 mg
15 mg/die	210 mg	405 mg
20 mg/die	300 mg	-

*At steady-state.

ZypAdhera SPC

Zeit bis zur Exazerbation Olanzapin Depot vs Olanzapin oral (1/2 Jahr)



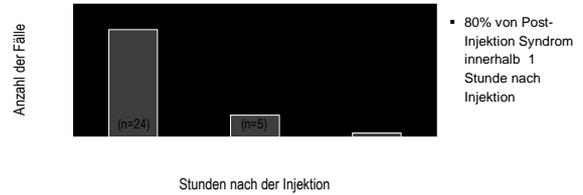
Adapted from Kane J et al. Am J Psychiatry 2010; 167:181-189

Olanzapin Depot Post-Injektion Syndrom

- In klinischen Studien: geringe Zahl an Delirien u/o Sedierung
- Klinische Symptomatik entspricht vielen Ssmptomschilderungen bei oraler Gabe in Überdosis
 - Zum Beispiel: Sedierung, Benommenheit, Verwirrtheit, Desorientierung, verwaschene Sprache, altered gait, Schwäche, Bewusstlosigkeit (nicht weckbar)
 - Aber auch: Unruhe, Aggression, Angst, EPMS, Hypertonie, Krämpfe
 - Aber kein Abfall im Blutdruck, Herzfrequenz oder Atmung
- Symptomstärke abhängig von der Konzentration

Detke H et al. BMC Psychiatry 2010;10:43.

Auftreten von Post-Injektion Syndrom in klinischen Studien*



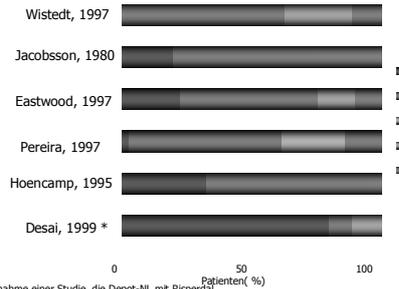
- 80% von Post-Injektion Syndrom innerhalb 1 Stunde nach Injektion

*As of 14 October, 2008; 30 events have occurred in 29 patients.
Adapted from Detke H et al. BMC Psychiatry 2010;10:43.

Nachteile der Depotmedikation

- schlechtere Steuerbarkeit (Überdosierung/Umstellung)
- geringere Substanzauswahl
- „paternalistische“ Behandlungsform
- Scheu vor Injektionen bzw. Risiken einer invasiven Applikationsform

Patienten bevorzugen häufig Antipsychotika in Depotform



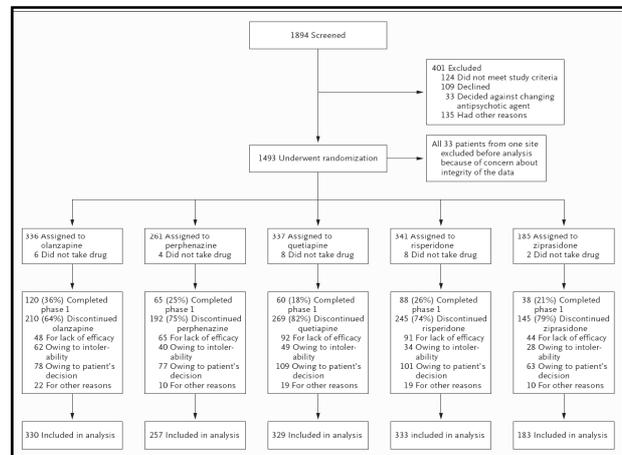
* mit Ausnahme einer Studie, die Depot-NL mit Risperdal oral verglich und in der 80% der Patienten die orale Behandlung bevorzugten
Walburn J et al. J Psychiatr 2001; 179:300-7

Dauer- Rezidivprophylaxe

nach 1. schizophrenen Episode \geq 1 Jahr

> 1 schizophrene Episode \approx 2 – 5 Jahre

schweren Krankheitskomplikationen (Suizidversuche, Gewalttaten)
Dauertherapie



Outcome	Olanzapine (N= 316)	Quetiapine (N= 329)	Risperidone (N= 333)	Piperhenazine (N= 257)†	P Value‡	Ziprasidone (N= 181)§
Dose¶						
Mean modal dose — mg per day/total no. of patients	20.1/312	54.3/309	3.9/305	20.8/245		32.8/165
Maximal dose received — mg of patients (%)	124/312 (40)	177/309 (57)	120/305 (40)	95/245 (40)	<0.001	80/165 (48)
Discontinuation — no. of patients (%)	210 (66)	269 (82)	245 (74)	192 (75)		145 (79)
Hazard-Meier time to discontinuation — mo						
Median (95% CI)	9.2 (6.9–12.1)	4.6 (3.9–5.5)	4.2 (4.0–6.1)	5.6 (4.5–6.3)		3.5 (3.1–5.4)
Covered treatment comparisons]						
Olanzapine						
Hazard ratio (95% CI)		0.63 (0.52–0.76)	0.75 (0.62–0.90)	0.78 (0.63–0.96)	0.004**	0.76 (0.60–0.97)
P value		<0.001**	0.002**	0.021		0.028
Quetiapine						
Hazard ratio (95% CI)			1.19 (0.99–1.42)	1.14 (0.93–1.39)		1.01 (0.81–1.27)
P value			0.06	0.21		0.94
Risperidone						
Hazard ratio (95% CI)				1.00 (0.82–1.23)		0.89 (0.71–1.14)
P value				0.99		0.36
Piperhenazine						
Hazard ratio (95% CI)						0.90 (0.70–1.16)
P value						0.43
Discontinuation of treatment for lack of efficacy						
Discontinuation — no. of patients (%)	48 (15)	92 (28)	91 (27)	65 (25)		44 (24)
Hazard-Meier time to discontinuation — mo						
25th percentile (95% CI)	—††	6.0 (4.5–8.0)	6.0 (4.4–9.0)	6.1 (4.5–9.3)		6.9 (3.2–12.1)
Covered treatment comparisons]						
Olanzapine						
Hazard ratio (95% CI)		0.41 (0.29–0.57)	0.45 (0.32–0.64)	0.47 (0.33–0.70)	<0.001**	0.59 (0.37–0.93)
P value		<0.001**	<0.001**	<0.001**		0.026
Quetiapine						
P value			0.49	0.47		0.69
Risperidone						
P value				0.59		0.93
Piperhenazine						
P value						0.44
Discontinuation of treatment owing to intolerability‡‡						
Discontinuation — no. (%)	62 (19)	49 (15)	34 (10)	40 (16)		28 (15)
Covered treatment comparisons]						
Risperidone						
Hazard ratio (95% CI)		0.62 (0.41–0.95)	0.65 (0.42–1.00)	0.60 (0.36–0.98)	0.054	0.79 (0.46–1.37)
P value		0.027	0.051	0.043		0.41
Olanzapine						
P value			0.84	0.49		0.28
Quetiapine						
P value				0.67		0.87
Piperhenazine						
P value						0.36