

Sakkyndig erklæring fra overlege i psykiatri Erik Johnsen

1. Kan du kort redegjøre for din faglige bakgrunn og ditt arbeid i dag?

Jeg er utdannet lege ved Universitetet i Bergen i 1998, og siden 2010 spesialist i psykiatri. Jeg disputerte for doktorgraden (PhD) 2010 med avhandlingen *Second generation antipsychotics in a naturalistic setting: Effects and side effects*. Doktorgradsarbeidet omfattet en prospektiv sammenligning av antipsykotiske legemidler uavhengig av legemiddelindustri. Siden 2009 har jeg hatt halv stilling som overlege i akutt psykosepost ved siden av forskningsarbeid. I dag arbeider jeg som assisterende avdelingssjef for Avdeling spesialisert psykosebehandling og som overlege i Forskningsavdelingen, Divisjon psykiske helsevern, Helse Bergen. I tillegg er jeg Professor II ved Klinisk institutt I, Universitetet i Bergen. Jeg er prosjektleder for Bergen psykoseprosjekt 2 som blant annet undersøker effekter og bivirkninger av antipsykotiske legemidler uavhengig av legemiddelindustri, og er nasjonal koordinator og prosjektleder for en ny uavhengig europeisk antipsykotikastudie (EULAST) som skal sammenligne antipsykotiske legemidler i tablett- og depotformulering der til sammen 14 europeiske land deltar.

2.1 Kan du gi en generell redegjørelse for hva man legger til grunn om virkningstiden for de vanligst brukte antipsykotika medikamenter, gitt i tablettform eller som depotinjeksjoner (sprøyte)? Er det store forskjeller i virkningstid for de ulike antipsykotika?

Kort historikk og inndeling

Den antipsykotiske effekten av klorpromazin ble første gang demonstrert i 1952 [1], og preparatet representerer prototypen for en voksende rekke legemidler med lignende effekter utviklet i de påfølgende tiår. Legemiddelgruppen benevnes nå vanligvis antipsykotiske legemidler (alternativt antipsykotika eller den eldre betegnelsen nevroleptika). Det ble utover 1950- og 1960-tallet klart at selv om mange pasienter med psykose hadde stor nytte av antipsykotika, var også bivirkningsplagene betydelige for mange. Særlig plagsomme var bivirkninger av nevrologisk karakter, med blant annet muskelstivhet, skjelving, indre uro og ufrivillige bevegelser (ekstrapyramidale bivirkninger (EPS)). Fra 1990 og utover ble en ny gruppe antipsykotiske legemidler introdusert etter at man hadde vist at medikamentet klozapin hadde sterk antipsykotisk effekt samtidig som tendensen til EPS var betydelig lavere enn for de eldre antipsykotiske legemidlene. Klozapin ble prototypen for denne nye antipsykotikagruppen som vanligvis benevnes annengenerasjon - eller atypiske antipsykotika, til forskjell fra de tidligere medikamentene som nå vanligvis benevnes førstegenerasjon - eller typiske antipsykotika. Tabell 1 viser en oversikt over de vanligst brukte antipsykotiske legemidler i dag, hvilke former som er tilgjengelige for de ulike legemidlene, samt halveringstider, se senere.

Tabell 1:**Antipsykotika registrert i Norge med indikasjonsstilling psykose (unntatt medikamenter på registreringsfritak).**

Førstegenerasjon (typiske, eldre)	Formuleringer	Halveringstid
Klorprotiksen (Truxal)	Tbl	15 timer
Levomepromazin (Nozinan)	Tbl, Inj	15-80 timer
Perfenazin (Trilafon)	Tbl/ Depot	9 timer/ 65 (14-193) timer
Zuklopentiksol (Cisordinol)	Tbl, Inj acetatdepot/ Depot	20 timer, 32 timer/ 3 uker
Flupentiksol (Fluanxol)	Tbl/ Depot	35 timer/ 3 uker
Haloperidol (Haldol)	Tbl, Inj/ Depot	10-40 timer/ 3 uker
Annengenerasjon (atypiske, nyere)		
Amisulprid (Solian)	Tbl	12-15 timer
Aripiprazol (Abilify, Abilify Maintena)	Tbl, Inj/ Depot	75-95 timer/ 29,9-46,5 dager*
Klozapin (Leponex)	Tbl	12 timer
Quetiapin (Seroquel)	Tbl	7 timer
Olanzapin (Zyprexa, ZypAdhera)	Tbl, Inj/ Depot	20-50 timer/ 30 dager**
Paliperidon Palmitat (Xeplion)	Depot	25-49 dager
Risperidon (Risperdal, Risperdal Consta)	Tbl, Mikstur/ Depot	24 timer/ ***
Sertindol (Serdolect)	Tbl	3 dager
Ziprasidon (Zeldox)	Tbl, Inj	7 timer
* Felleskatalogen: Etter administrering av flere doser på 400 mg eller 300 mg er gjennomsnittlig halveringstid for eliminering hhv. 46,5 og 29,9 dager		
** Norsk legemiddelhandbok: Depotpreparat: Etter injeksjon løses olanzapinpamoatsaltet opp, og aktiv substans frisettes jevnt over 4 uker. Konsentrasjonen blir gradvis mindre innen 8–12 uker.		
*** Norsk legemiddelhandbok: Hovedfrigjøring av aktiv substans fra innstikkstedet skjer 4–6 uker etter injeksjonen. Deretter halveringstid som for tablett, ca. 24 timer. Elimineringen er avsluttet 7–8 uker etter siste injeksjon.		
Forklaringer: Antipsykotiske legemidler er angitt med generiske navn og salgsnavn i parentes. Tbl=tablettform; Inj=korttidsvirkende injeksjon; Depot=depotformulering=langtidsvirkende injeksjonsformulering.		
Kilder: Norsk legemiddelhandbok http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082 (søk 17.08.2014); Felleskatalogen http://www.felleskatalogen.no/medisin/ (søk 17.08.2014)		

Nærmere om antipsykotisk effekt

Den kliniske effekten (virkningen) av legemidlene ved schizofreni og lignende psykoser kan todeles i forhold til sykdomsfase.

a) Den akutte eller aktive psykosefasen er preget av fremtredende symptomer i form av varierende grad av positive psykosesymptomer (bl.a. hallusinasjoner og vrangforestillinger), negative psykosesymptomer (bl.a. følelsesmessig avflating, sosial tilbaketrekking, manglende motivasjon), stemningssymptomer (bl.a. depressive symptomer, selvmordstanker) og kognitiv dysfunksjon (bl.a. konsentrasjonsvansker, hukommelsesproblemer) [2]. Medikamentereffekten vil i denne fasen særlig være knyttet til reduksjon eller fjerning av de positive psykosesymptomene. Effekten innenfor de andre symptomområdene er mer begrenset. Den antipsykotiske virkningen kommer vanligvis

gradvis, hvilket reflekteres i de nasjonale behandlingsanbefalingene der man sier at et preparat bør ideelt sett prøves ut i 4-6 uker med antatt effektiv dose før en konkluderer med om det er virksomt (<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/psykoselidelser/8.behandling-og-oppf%C3%B8lging/behandling-med-legemidler/praktisk-bruk-av-antipsykotika/oppstart-av-behandling>). Nyere forskningsfunn tyder imidlertid på at den antipsykotiske effekten kan være raskere innsettende enn tidligere antatt, hos noen allerede i løpet av det første døgnet [3]. Størrelsen på den antipsykotiske effekten kan angis med et standardisert mål i form av *Effect Size*. Den gjennomsnittlige antipsykotiske effektstørrelsen har i randomiserte, kontrollerte studier (RCT («forskningens gullstandard»)) vist seg sammenlignbar med effektstørrelsen for vanlig brukte medikamenter innenfor andre behandlingsområder i medisinen [4; 5].

b) Etter den akutte psykosefasen/ psykoseepisoden er antipsykotiske legemidler vist å ha en sterk forebyggende effekt mot nye psykoseepisoder. I en nyere systematisk oversikt over randomiserte, kontrollerte studier med 6493 studiedeltakere fant man etter 1 år at 27% av pasientene som brukte antipsykotisk medikasjon hadde tilbakefall av psykose sammenlignet med 64% av dem som brukte uvirksomt legemiddel (placebo) [6]. Den korresponderende effektstørrelsen av beskyttelse mot tilbakefall er sterk. Psykiater Rune A. Kroken fant i sitt doktorgradsarbeid der samtlige pasienter med schizofrenidiagnose ble fulgt etter utskrivelse fra psykiatrisk sykehusavdeling, at bruk av ett antipsykotisk legemiddel reduserte risiko for gjeninnleggelse med om lag 75% sammenlignet med ikke-bruk av antipsykotikum [7]. Av denne årsak vil vedlikeholdsbehandling med antipsykotikum være anbefalt etter en psykoseepisode, og man vanligvis anbefale bruk av antipsykotika i minimum 2 år etter første psykoseepisode, og i minimum 5 år etter flere episoder (<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/psykoselidelser/8.behandling-og-oppf%C3%B8lging/behandling-med-legemidler/praktisk-bruk-av-antipsykotika/lengde-p%C3%A5-behandling-for>). Datagrunnlaget er begrenset i forhold til når risiko for tilbakefall etter en psykoseepisode eventuelt reduseres, men i en oversiktsartikkel fant man like stor tilbakefallsbeskyttende effekt av antipsykotisk legemiddel hos pasienter som hadde vært stabile i 3 til 6 år [6].

Biologiske mekanismer for antipsykotisk effekt – betydning for behandlingseffekt og -virkningstid

Samtlige effektive antipsykotiske legemidler har til felles at de bremser overføringen i signalsystemer i hjernen som benytter dopamin som signalsubstans (nevrotmitter) mellom nervecellene. Skjematisk fremstilt vil signaloverføring i denne sammenheng finne sted i kontaktpunktet (synapsen) mellom en nerveutløper fra nervecelle A til nervecelle B. Dopamin frigjøres fra nervecelle A og binder seg til bindingssteder (reseptorer) på nervecelle B hvormed en kaskade av biokjemiske endringer igangsettes. Nyere forskning med bl.a. avansert hjerneavbildning har vist at mennesker med psykose som gruppe har forhøyet produksjon og utskillelse av dopamin i strukturer dypt i hjernen (striatum) [8]. Overproduksjonen av dopamin er nært knyttet til forekomst av særlig positive psykosesymptomer som hallusinasjoner og vrangforestillinger. Det er nylig også vist at overproduksjonen av dopamin er til stede allerede før psykosen er etablert hos individer med psykosenære symptomer, og at det er en nærmest lineær sammenheng mellom grad av dopaminoverproduksjon og alvorlighetsgrad av disse psykosenære symptomene [9].

Antipsykotika binder seg til bindingssteder for dopamin (dopamin type 2 reseptorer) i striatum korresponderende til nervecelle B, og blokkerer på den måten for at hjernens dopamin kan binde seg og utøve sin effekt på nervecelle B. Dermed motvirkes effekten av at det forhøyede dopaminnivået assosiert med psykose. Det er vist at som en hovedregel må mellom 65-80% av bindingsstedene blokkeres av antipsykotisk legemiddel for å gi god antipsykotisk effekt, mens ved høyere blokkeringsgrad er risiko for EPS økende [10].

Det er viktig å påpeke at antipsykotika IKKE reduserer overproduksjonen av dopamin, men motvirker FØLGENE av den gjennom å blokkere bindingssteder for dopamin. Antipsykotiske legemidler helbreder altså ikke den grunnleggende forstyrrelsen i dopaminsystemet som gir psykose, men virker symptomdempende så lenge legemiddelet er til stede i tilstrekkelig konsentrasjon på virkestedet. Av dette følger at den farmakologiske effekten av legemiddelet er en funksjon av legemiddelkonsentrasjonen på virkestedet, og dersom antipsykotika fjernes, vil igjen det forhøyede dopaminnivå utøve sin effekt uhindret med tilbakefall av psykosesyntomer som vanlig resultat [8]. Virkningstiden av antipsykotisk medikasjon etter avsluttet legemiddelinntak må dermed sees på som en funksjon av hvor lenge terapeutisk nivå av legemiddelet er til stede på virkestedet i hjernen. Dette vil avhenge av de farmakologiske egenskapene, for eksempel halveringstiden, til det aktuelle legemiddel, dets formulering (tablett, mikstur, korttidsvirkende - eller langtidsvirkende (depot) injeksjon), samt individuelle forhold hos pasienten. En for problemstillingen sentral farmakologisk egenskap er legemidlenes halveringstid. Halveringstiden beskriver hvor raskt legemiddelkonsentrasjonen faller i kroppen. Definisjonsmessig vil konsentrasjonen av et legemiddel i kroppen være redusert til halvparten etter 1 halveringstid. Ved oppstart av behandling vil nivået av legemiddel i kroppen bygge seg opp gradvis med gjentatte doser av legemiddel inntil et stabilt nivå/ likevektsnivå innstiller seg. Som en hovedregel kan man regne at stabilt nivå i blodet etableres etter 5 ganger halveringstiden for et bestemt antipsykotisk legemiddel (<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88526/?ids=88610#i88610>). Tilsvarende kan man grovt regne at legemiddelet er ute av kroppen etter 5 halveringstider fra avsluttet behandling. I denne perioden vil konsentrasjonen i kroppen synke gradvis. Den nedre grensen for hva som er et terapeutisk nivå vil erfaringsmessig variere fra person til person. Virkningstiden etter avsluttet behandling vil dermed på et teoretisk grunnlag også kunne være influert av hvor stor marginen ned til dette grensenivået er på tidspunktet for avsluttet behandling.

Som det fremgår av Tabell 1 er halveringstiden svært varierende mellom ulike antipsykotika, og for depotformuleringene av medikamentene kan utskillelsen skje over flere uker til måneder. Som det også fremgår av Tabell 1 kan det også være betydelig variasjon i halveringstiden for ett og samme legemiddel. For individuelle forhold vises det til punkt 2.2. For forskjeller mellom medikamentene vises det til punkt 2.3.

2.2 Hva vet man om forholdet mellom virkningstiden for den antipsykotiske medikasjon og individuelle forhold hos pasienten, som feks. alder, vekt, genetiske forhold, tidligere bruk av antipsykotika, behandlingsrammer for øvrig?

Opplysninger om både effekter og bivirkninger av antipsykotisk medikasjon innhentet gjennom kliniske legemiddelstudier baserer seg i det alt vesentlige på gjennomsnittsverdier for større eller mindre pasientgrupper med psykose. Det er imidlertid godt dokumentert at betydelige inter-

individuelle forskjeller både i forhold til effekt og bivirkninger foreligger, og det er utfra eksisterende kunnskap ikke mulig å forutsi på forhånd hvilket medikament som vil være mest gunstig for den enkelte person med psykose [11]. Man antar at de store individuelle forskjellene i alle fall delvis skyldes forskjeller på genetisk nivå, men detaljene er i liten grad avklart enda.

Ved den første psykoseepisoden vil vanligvis flere ha god effekt av antipsykotiske legemidler og lavere medikamentdoser vil ofte være tilstrekkelig, sammenlignet med ved senere episoder/ tilbakefall [12].

Alle forhold som påvirker legemiddelkonsentrasjonen i kroppen vil også kunne påvirke effekt, bivirkninger og virkningstid. Dette kan skyldes genetisk variasjon i legemiddelomsetningen i leveren idet noen personer bryter ned legemidler raskere eller tregere sammenlignet med den generelle befolkning. Andelen trege legemiddelomsettere er høyere hos personer med asiatisk eller afrikansk bakgrunn (<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/psykoselidelser/8.behandling-og-oppf%C3%B8lgning/behandling-med-legemidler/legemiddelbehandling-av/behandling-av-forskjellige>). Personer med treg legemiddelomsetning vil bruke lenger tid enn vanlig på å eliminere legemiddelet fra kroppen, og vanlige doser kan føre til høye nivåer i kroppen. Dette kan enkelt identifiseres gjennom legemidelnivåbestemmelse i blod, eventuelt supplert med genetisk analyse. Tilleggssykdommer, blant annet leversykdom, og bruk av andre legemidler inkludert naturmidler kan også påvirke legemiddelkonsentrasjonen i kroppen gjennom å påvirke nedbrytningshastigheten i leveren for antipsykotika. Både koffein og nikotin kan øke nedbrytningshastigheten av enkelte antipsykotika, og enkelte matvarer kan også endre nedbrytningshastigheten (<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/psykoselidelser/8.behandling-og-oppf%C3%B8lgning/behandling-med-legemidler/legemiddelbehandling-av/andre-forhold-ved-antipsykotisk>).

Behandlingsrammer kan være av betydning for virkningstid gjennom blant annet å bidra til et regelmessig inntak av den aktuelle medikasjon. Eksempelvis finner man i store studier at bruk av depotantipsykotika er forbundet med betydelig lavere risiko for tilbakefall av psykose sammenlignet med ved bruk av antipsykotisk tablettbehandling [13], hvilket vanligvis tilskrives det mer stabile medikamentinntaket ved depotbruk.

2.3 Nåværende lov om psykisk helsevern ble vedtatt i 1999. I lovforarbeidene ble det ved drøftelsen av forveringsvilkåret i loven § 3-3 nr. 3 bokstav a), og kriteriet om at forveringen måtte inntreffe innen «meget nær fremtid», lagt til grunn av departementet at en del depotmedikamenter «[...] har langtidsvirkning [...]», jf. Ot.prp. nr. 11 (1998-1999) s. 80.

Har det vært en utvikling med hensyn til langtidsvirkningen av antipsykotisk medikasjon gitt i depot eller som tablett siden loven ble vedtatt i 1999? Hvis ja; kan du kort gi en redegjørelse for hva utviklingen har bestått i?

Siden 1999 har flere nye annengenerasjon antipsykotika blitt tatt i bruk i Norge, og enkelte annengenerasjons antipsykotika har blitt tilgjengelige i depotformulering. Noen av disse, som det fremgår av Tabell 1, har lengre halveringstider enn førstegenerasjonsmidlene. Dette gjelder spesielt preparatene Abilify Maintena (halveringstid 29,9-46,5 dager), ZypAdhera (halveringstid 30 dager) og

Xeplion (halveringstid 25-49 dager). Ut fra redegjørelsen under punkt 2.1 er det rimelig å anta at terapeutisk konsentrasjon etter siste injeksjon for disse nye preparatene vil vedvare lenger på virkestet sammenlignet med for de eldre depotpreparatene.

2.4 I saken som skal prøves for Høyesterett gis pasienten antipsykotisk medikasjon i form av depotinjeksjon med ZypAdhera hver 14. dag. Hva legges til grunn om virkningstiden for dette medikamentet, gitt som depotinjeksjon (sprøyte) og i tablettform?

For ZypAdhera anfører Felleskatalogen (<http://www.felleskatalogen.no/medisin/zypadhera-lilly-565731>) at etter en intramuskulær injeksjon frisettes virkestoffet olanzapin jevnt over > 4 uker, der frisettingen blir gradvis mindre etter 8-12 uker. Halveringstiden er 30 dager etter injeksjon. Eliminering er fullstendig ca. 6-8 måneder etter siste injeksjon.

For Zyprexa (Olanzapin) i tablettform anfører Felleskatalogen (<http://www.felleskatalogen.no/medisin/zyprexa-zyprexa-velotab-lilly-565738>) maksimal konsentrasjon i blodet etter 5-8 timer, og gjennomsnittlig halveringstid 33 timer.

Bergen, 19. august 2014

Erik Johnsen

Oppfølgingsspørsmål 21.08.2014 fra Staten:

1. I erklæringens punkt 2.1, side 4, skriver du at «*Virkingstiden av antipsykotisk medikasjon etter avsluttet legemiddelinntak må dermed ses på som en funksjon av hvor lenge terapeutisk nivå er tilstede på virkestedet i hjernen.*» Du peker deretter på at terapeutisk nivå vil avhenge av blant annet medikamentets halveringstid, samt individuelle forhold hos pasienten, og skriver: «*Den nedre grensen for hva som er et terapeutisk nivå vil erfaringsmessig variere fra person til person.*» Er det mulig å angi en nedre generell grense for et terapeutisk nivå som man kan anta gjelde for de aller fleste pasienter ved bruk av de vanligste antipsykotika i dag gitt i depotform? Dersom terapeutisk nivå kan angis spesielt for enkelte typer antipsykotika, bes dette opplyst

Svar 21.08.2014:

Der er utarbeidet referanseområder for antipsykotiske legemiddelkonsentrasjoner i serum [14]. Disse beskriver en nedre serumnivågrense for terapeutisk effekt, der terapeutisk effekt ansees som relativt usannsynlig under denne grensen, og en øvre grense der tolerabiliteten avtar eller det er relativt usannsynlig at ytterligere terapeutisk effekt kan oppnås. Imidlertid finnes ingen generelt akseptert metode for å beregne disse grenseverdiene [14]. Videre må de terapeutiske referanseområdene

oppfattes som orienterende og gruppebaserte gjennomsnittsverdier, og vil ikke passe for alle pasienter [14]. Enkelte pasienter kan ha optimal terapeutisk respons ved en legemiddelkonsentrasjon som skiller seg fra det terapeutiske referanseområdet. Se for eksempel ramme med tittel *Definition* på side 204, og tabell 5 i Hiemke et al. [14] for ytterligere detaljer.

Nedenfor er eksempler på referanseområder for serumnivåanalyser av antipsykotika som utføres ved Haukeland universitetssykehus (Fra overlege Tormod Karlsen Bjånes, Haukeland universitetssykehus, personlig meddelelse 21.08.2014).

Virkestoff	Referanseområde [nmol/L]
Amisulprid	100–1500
Aripiprazol	200–1100
Haloperidol	2–25
Klorprotixen	10–100
Klozapin	300–2500
Levomepromazin	10–300
Olanzapin	30–200
Quetiapin	50–700
Risperidon sum av risperidon og 9-OH-risperidon	20–120,
Ziprasidon	40–300
Paliperidon (9-OH-risp)	20 - 120

Bergen, 21. august 2014

Erik Johnsen

REFEREANSER

- [1] J. Delay, P. Deniker, and J.M. Harl, [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann Med Psychol (Paris)* 110 (1952) 112-7.
- [2] J. van Os, and S. Kapur, Schizophrenia. *Lancet* 374 (2009) 635-45.
- [3] S. Kapur, R. Mizrahi, and M. Li, From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res* 79 (2005) 59-68.
- [4] S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli, D. Mavridis, D. Orey, F. Richter, M. Samara, C. Barbui, R.R. Engel, J.R. Geddes, W. Kissling, M.P. Stapf, B. Lassig, G. Salanti, and J.M. Davis, Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* (2013).
- [5] S. Leucht, S. Hierl, W. Kissling, M. Dold, and J.M. Davis, Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200 (2012) 97-106.
- [6] S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa, S. Heres, W. Kissling, G. Salanti, and J.M. Davis, Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (2012).
- [7] R.A. Kroken, L.S. Mellestad, T. Wentzel-Larsen, H.A. Jorgensen, and E. Johnsen, Time-dependent effect analysis of antipsychotic treatment in a naturalistic cohort study of patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* (2011).
- [8] O.D. Howes, J. Kambaitz, E. Kim, D. Stahl, M. Slifstein, A. Abi-Dargham, and S. Kapur, The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69 (2012) 776-86.
- [9] O.D. Howes, P. Fusar-Poli, M. Bloomfield, S. Selvaraj, and P. McGuire, From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des* 18 (2012) 459-65.
- [10] M. Nord, and L. Farde, Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS neuroscience & therapeutics* 17 (2011) 97-103.
- [11] R. Tandon, R.H. Belmaker, W.F. Gattaz, J.J. Lopez-Ibor, Jr., A. Okasha, B. Singh, D.J. Stein, J.P. Olie, W.W. Fleischhacker, and H.J. Moeller, World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 100 (2008) 20-38.
- [12] J.P. Zhang, J.A. Gallego, D.G. Robinson, A.K. Malhotra, J.M. Kane, and C.U. Correll, Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 16 (2013) 1205-18.
- [13] J. Tiihonen, J. Haukka, M. Taylor, P.M. Haddad, M.X. Patel, and P. Korhonen, A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168 (2011) 603-9.
- [14] C. Hiemke, P. Baumann, N. Bergemann, A. Conca, O. Dietmaier, K. Egberts, M. Fric, M. Gerlach, C. Greiner, G. Grunder, E. Haen, U. Havemann-Reinecke, E. Jaquenoud Sirot, H. Kirchherr, G. Laux, U.C. Lutz, T. Messer, M.J. Muller, B. Pfuhlmann, B. Rambeck, P. Riederer, B. Schoppek, J. Stingl, M. Uhr, S. Ulrich, R. Waschgler, and G. Zernig, AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44 (2011) 195-235.