

### STUDIUL COMPARATIV ANTIPSIHOTICE CLASICE / ANTIPSIHOTICE ATIPICE DIN PERSPECTIVA RAPORTULUI COST / BENEFICIU LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU PSIHOZE.

### COMPARATIVE STUDY OF TYPICAL ANTIPSYCHOTICS VERSUS ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS CONSIDERING COST/ BENEFIT RATIO IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PSYCHOSES

**Raluca Grozăvescu**

#### **REZUMAT:**

---

Tulburările psihotice cu debut în copilărie sau adolescență, la fel ca și cele cu debut la adult, sunt tulburări psihice majore, iar debutul precoce al acestor tulburări atrage după sine pe lângă o severitate mai mare, costuri foarte mari. De asemenea, studiile longitudinale au arătat că evoluția pacienților cu psihoze este influențată în mod crucial de precocitatea diagnosticării corecte și a instituirii tratamentului.

Obiective: Principalul obiectiv al acestui studiu a fost de a observa și de a compara evoluția pacienților cu psihoze cu debut în copilărie sau adolescență în funcție de tratamentul antipsihotic administrat: tipic versus atipic.

Material și metodă: Am efectuat un studiu observațional pe o perioadă de trei ani, pe 132 pacienți diagnosticați cu psihoze, cu vârste cuprinse între 9 și 17 ani, cu o medie de 14,8 ani (deviația standard, DS=1.944), internați în Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Al. Obregia” din București, care au avut prima internare într-o perioadă de 10 ani, și anume în perioada 1998 – 2007. Diagnosticul a fost formulat conform criteriilor ICD 10 și DSM IV, utilizând interviul psihiatric și interviul semistructurat K-SADS.

Rezultate și concluzii: Am obținut diferențe semnificative statistic ( $p < 0,01$ ) în favoarea pacienților tratați cu antipsihotice atipice comparativ cu cei tratați cu antipsihotice tipice din punct de vedere al eficacității pe simptomatologia psihotică, a calității vieții, reintegrării școlare, funcționării sociale, a profilului efectelor adverse și aderenței la tratament.

Cuvinte cheie: psihoze, copil, adolescent, antipsihotice, eficacitate, costuri.

#### **SUMMARY:**

---

Psychotic disorders with onset in childhood or adolescence, as well as those with adult onset, are major mental disorders and the early onset leads to greater severity and very high costs. Also, longitudinal studies conducted in patients with psychoses have shown that their evolution is decisively influenced by an early correct diagnosis and treatment.

Objective: The main objective was to observe and compare the evolution of patients with childhood or adolescence onset psychoses in relation to the antipsychotic treatment administered: typical versus atypical.

Method: I conducted an observational clinical study design, for a period of three years, on 132 patients diagnosed with psychosis, aged 9 to 17 years, with an average age of 14.8 years (standard deviation, SD = 1.944), hospitalized in Clinic of Child and Adolescent Psychiatry of "Prof. Dr. Al. Obregia" Psychiatry Hospital from Bucharest, who had their first admission in a period of 10 years, namely the period from 1998 to 2007. Diagnosis was made according to ICD 10 and DSM IV criteria, using the psychiatric interview and K-SADS semi-structured interview.

Results and conclusions: We obtained statistically significant differences ( $p < 0,01$ ) between subjects who received atypical antipsychotics, and subjects who received typical antipsychotics (atypical antipsychotics have proved superior), from the point of view of the effect on psychotic symptoms, quality of life, school reintegration, social functioning, the adverse event profile, adherence to treatment.

Keywords: psychosis, child, adolescent, antipsychotics, effectiveness, costs

---

Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Spitalul „Obregia”,  
București

Pediatric Psychiatry Cl. of Child and Adolescent, „Al. Obregia” Hospital,  
Bucharest

## INTRODUCERE

Tulburările psihotice cu debut în copilărie sau adolescență, la fel ca și cele cu debut la adult, sunt tulburări psihice majore, cu un impact negativ uriaș atât în ceea ce privește sănătatea mintală, cât și reintegrarea socială, școlară, profesională și calitatea vieții persoanelor suferinde precum și a familiilor acestora. Debutul precoce al acestor tulburări atrage după sine pe lângă o severitate mai mare, costuri foarte mari, fiind vorba de tulburări cu evoluție cronică, ale căror nevoi de îngrijire și tratament se întind practic pe durata întregii vieți a pacientului.

În ultimile decenii, paleta antipsihoticelor (AP) a devenit foarte largă. Medicamentele mai noi, denumite și antipsihotice atipice au un profil mult mai bun decât cele tipice în ceea ce privește eficacitatea pe anumite simptome (eficacitate similară pe simptomatologia pozitivă și eficacitate mai bună pe simptomatologia negativă și pe cogniție), dar și în ceea ce privește apariția efectelor adverse, având riscuri mai mici pentru starea de sănătate și permițând o recuperare și o integrare școlară/profesională și socială mai bună.

Din perspectiva raportului risc/beneficiu balanța se înclină și la copil și adolescent, la fel ca la adult, în favoarea antipsihoticelor (AP) atipice (McClellan, 2004, 2009; Lieberman et al, 2005; McEvoy, 2006; Meltzer & Bobo, 2006; Keefe et al, 2007; Lieberman, 2006, 2007; Marvin et al, 2007; Sikich et al, 2008; Tandon et al, 2007, 2008).

Trebuie menționat însă că prețul AP atipice este – cel puțin pentru preparatele originale – cu mult mai mare decât al celor tipice. În condițiile crizei economice actuale și având în vedere dificultățile cu care se confruntă sistemul sanitar, se pune din ce în ce mai acut problema raportului cost/beneficiu atunci când se alege un tratament.

Prin lucrarea de față, mi-am propus să răspund la întrebarea dacă tratamentul cu o medicație modernă mai scumpă este justificat prin beneficiile sale privind eficacitatea, dar și siguranța și tolerabilitatea, precum și beneficiile privind calitatea vieții.

De asemenea, există studii efectuate la adulții cu psihoze care arată o integrare socio-profesională semnificativ mai bună a pacienților cu psihoze care primesc tratament cu AP atipice (Percudani et al, 2004; Tunis et al, 2006).

**Partea generală** a lucrării conține cinci capitole, pe parcursul cărora am realizat o sinteză a datelor actuale

din literatura de specialitate privind:

- importanța acestei problematice;
- particularitățile nozografice, epidemiologice, etiopatogenice și clinice, și evoluția psihozelor cu debut în copilărie sau adolescență, cât și principiile terapeutice care li se aplică;
- medicamentele antipsihotice: definiții clasice și actuale, clasificări, profilul lor de acțiune pe receptori, efectele terapeutice și efectele secundare, modalitățile de alegere a unui anumit tratament și aspectele privind complianța la tratament;
- calitatea vieții copiilor și adolescenților cu psihoze;
- costurile economice și sociale ale psihozelor cu debut în copilărie sau adolescență.

## PARTEA SPECIALĂ- CERCETĂRI PERSONALE:

**Ipoteza de lucru:** Studiile longitudinale efectuate pe pacienți cu psihoze au arătat că evoluția acestora este influențată în mod crucial de precocitatea diagnosticării corecte și instituirii tratamentului (Davies et al, 2007; McGorry, 2003, 2008; McClellan, 2009; Hirshfield, 2001; Stimmel, 2004). Studiile efectuate până în prezent arată că AP clasice/tipice au efect în special pe simptomatologia pozitivă și previn recăderile, dar nu au efect sau chiar agravează simptomatologia negativă. Ele nu ameliorează procesul deteriorativ, existând numeroase studii care arată că ele măresc deteriorarea cognitivă caracteristică tulburărilor psihotice. Antipsihoticele atipice par a avea eficacitate similară pe simptomele pozitive, dar ameliorează simptomatologia negativă și nu afectează sau chiar ameliorează cogniția (Stahl, 2008, Mueser, 2006; McClellan, 2009; Baroni, 2009).

Lucrarea de față pornește de la *ipoteza* susținută de experiența clinică dar și de studiile din literatură că există o diferență semnificativă între eficacitatea AP atipice, comparativ cu cele tipice, în ceea ce privește funcționarea globală, reintegrarea școlară și calitatea vieții, care impune alegerea AP atipice ca medicație de primă linie în psihozele cu debut în copilărie sau adolescență.

## OBIECTIVE

**Obiectivul principal** a fost acela de a observa și de

a compara evoluția pacienților cu psihoze cu debut în copilărie sau adolescență în funcție de tratamentul antipsihotic administrat: tipic versus atipic.

Am cercetat răspunsul la tratamentul antipsihotic în ceea ce privește **eficacitatea** pe: simptomatologia psihotică, calitatea vieții, reintegrarea școlară, funcționarea socială. Un alt aspect a fost cel al **tolerabilității** reflectată prin: profilul efectelor adverse, lipsa necesității schimbării tratamentului, complianța la tratament.

În ceea ce privește **costurile** tratamentului, antipsihoticele atipice sunt semnificativ mai scumpe comparativ cu antipsihoticele tipice. Am analizat rezultatele obținute în urma tratamentului antipsihotic tipic versus atipic pentru a vedea dacă există beneficii terapeutice semnificativ mai mari ale antipsihoticelor atipice, care să justifice costurile mai mari.

Am urmărit acești pacienți înregistrând datele privind severitatea simptomatologiei la fiecare episod psihotic, numărul și durata acestor episoade, durata și calitatea perioadelor de remisiune, calitatea reintegrării sociale și școlare și calitatea vieții, pentru a vedea dacă există diferențe semnificative în evoluția lor între cele două loturi. De asemenea, am urmărit durata spitalizării în timpul episoadelor acute, precum și durata întreruperii școlii pentru a estima unele costuri suplimentare legate de îngrijirea și școlarizarea acestor pacienți.

**Obiectivele secundare** ale studiului au fost evaluarea acestor pacienți din punct de vedere al antecedentelor heredocolaterale, al antecedentelor personale fiziologice și patologice, al dezvoltării psihomotorii, al mediului familial și al rutei școlare premorbide, pentru a cerceta dacă există anumiți factori care se asociază cu apariția psihozelor la copil și adolescent, precum și dacă există anumiți factori care să influențeze evoluția acestor pacienți, independent de tratamentul primit.

## MATERIAL ȘI METODĂ:

Am realizat designul unui studiu clinic observațional, direcționat spre o categorie bine definită de pacienți: copiii și adolescenții diagnosticați cu psihoză.

**Lotul de studiu:** 132 pacienți, diagnosticați cu psihoză, cu vârste cuprinse între 9 și 17 ani, cu o medie de vârstă de 14,8 ani (deviația standard, DS=1,944), internați în Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Al.

Obregia” din București, care au avut prima internare într-o perioadă de 10 ani, și anume în perioada 1998 – 2007. Pacienții au fost diagnosticați cu schizofrenie sau cu psihoză afectivă (tulburare bipolară, tulburare schizoafectivă sau depresie majoră unipolară). Diagnosticul a fost formulat conform criteriilor ICD 10 și DSM IV, utilizând interviul psihiatric și interviul semistructurat K-SADS.

Pacienții au fost urmăriți timp de 3 ani, din punct de vedere al simptomatologiei, al severității episoadelor, al numărului și duratei recăderilor, precum și în ceea ce privește nivelul funcționării globale, integrarea școlară, relaționarea cu grupul de vârstă, percepția subiectivă asupra calității vieții, complianța la tratament și efectele secundare.

Tratamentul cu antipsihotice a fost prescris de medicul curant din Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului. Studiul a fost de tip prospectiv, observațional. Nu am intervenit în prescrierea tratamentului ci doar am colectat datele privind tratamentul și am aplicat scalele și interviurile folosite pentru evaluarea subiecților, atât la includerea acestora în studiu cât și pe parcursul studiului.

Dintre antipsihoticele atipice au fost utilizate: risperidona (doze cuprinse între 2-4mg/zi), aripiprazolul (10-20 mg/zi), olanzapina (5-20mg/zi) și ziprasidona (40-80mg/zi). Dintre antipsihoticele tipice au fost utilizate: haloperidolul (în doze cuprinse între 5-15mg/zi) și zucloptixolul (30 -50mg/zi).

Am optat pentru un studiu observațional în primul rând din considerente etice, lăsând indicația de tratament doar la latitudinea medicului curant, astfel încât fiecare subiect a avut șansa de a primi tratamentul pe care medicul său l-a considerat cel mai potrivit.

Selectarea subiecților a fost făcută conform următoarelor criterii:

**Criterii de includere:** vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani (până la 17 ani și 11 luni, cu o zi mai puțin de 18 ani) la debutul psihozei; pacienții au avut cel puțin o internare în Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Al. Obregia” din București și au rămas în evidența clinicii cel puțin 3 ani; au întrunit criteriile ICD 10 și DSM IV-TR pentru diagnosticul de psihoză; au avut un coeficient de inteligență de peste 50; au primit tratament de întreținere cu medicamente antipsihotice tipice sau atipice.

**Criterii de excludere:** Au fost excluși subiecții cu întârziere mintală moderată și severă, precum și cei

cu boli somatice cronice, epilepsie sau alte afecțiuni neurologice; Au fost excluși pacienții care au primit tratament combinat, cu antipsihotice tipice și atipice, pe o perioadă mai mare de două săptămâni.

**Împărțirea pacienților:** Pentru a putea studia diferențele dintre pacienții care au primit tratament cu antipsihotice atipice și cei care au primit tratament cu antipsihotice tipice, am împărțit pacienții din studiu în două loturi, **criteriul fiind tipul de tratament antipsihotic primit** și anume: **Lotul 1** – subiecții care au primit tratament cu **antipsihotice atipice** (71 pacienți); **Lotul 2** – subiecții care au primit tratament cu **antipsihotice tipice**, (61 pacienți).

Metodă și Instrumente de lucru:

Pentru procedura de diagnostic am utilizat interviul clinic semistrukturat pentru tulburări afective și schizofrenie pentru copiii de vârstă școlară (K-SADS-PL). Pentru obținerea datelor socio-demografice, a antecedentelor personale și heredocolaterale și a celor legate de ruta școlară premorbidă, integrarea socială și școlară la 3 ani de evoluție a tulburării psihotice am folosit un set de întrebări care au fost adresate aparținătorilor. În plus, am folosit o serie de instrumente psihologice standardizate. Astfel, pentru determinarea severității tulburării în episod am utilizat scala de evaluare clinică globală (CGI), componenta pentru severitatea clinică. Am utilizat scala de evaluare clinică globală pentru copii (CGAS) pentru determinarea nivelului de funcționare globală a subiecților la diferite momente, conform design-ului studiului. Pentru autoevaluarea calității vieții am utilizat scala de evaluare a calității vieții, bucuriei și satisfacției în populația pediatrică (PQ-LES-Q).

## DESCRIEREA VARIABILELOR ANALIZATE

Pe totalul pacienților incluși în studiu, precum și pe cele două loturi descrise am analizat următoarele **variabile** socio-demografice și clinice:

- **Vârsta, sexul, domiciliul (urban sau rural);**
- **Tipul familiei din care face parte subiectul:** organizată, dezorganizată sau institutie/ asistent maternal;
- **Mediul familial:** armonios sau tensionat (certuri, violență, consum de alcool);
- **Statutul socio-economic al familiei:** foarte bun și bun (venituri cel puțin medii), scăzut (venituri minime) sau precar (asistați social din motive socio-economice);

- **AHC**, unde am considerat următoarele categorii: 1.nesemnificative, 2.psihoze ale unuia sau ambilor părinți, 3.psihoze în familie, 4.alte boli psihice ale părinților;

- **APF/respectiv patologice** – din punct de vedere al **evoluției sarcinii**, cu următoarele categorii: 1.nesemnificative, 2.prezența sângerărilor repetate și/sau a iminenței de avort, 3.tratamente medicamentoase nerecomandate de medic, administrate în timpul sarcinii;

- **APF/respectiv patologice** – din punct de vedere al suferinței la naștere: 1. fără suferință la naștere 2. suferință la naștere – APGAR≤8 3.suferință la naștere (APGAR≤8 ) și prematuritate, 4.greutate mică pentru vârsta gestațională;

- **APP – psihice – altele în afară de psihoză** 1.nesemnificative, 2. tulburări psihice din categoriile anxietate/depresie, 3.tulburări din categoria: ADHD/tulburare de opoziție/tulburare de conduită;

- **APP –somatice:** 1.nesemnificative, 2.infecții neonatale, icter prelungit, convulsii, 3.traumatisme craniocerebrale, 4.meningită, encefalită;

- **DPM (Dezvoltarea psihomotorie):** 1.normală, 2.întârziere în dezvoltarea psihică 3.întârziere în dezvoltarea motorie, 4.întârziere în dezvoltarea psihomotorie;

- **Coeficientul de inteligență (QI):** 1. QI mai mare sau egal cu 70; 2. 70<QI< 50;

- **Frecventarea grădiniței:** 1. a frecventat grădinița cel puțin 1 an, 2. nu a frecventat grădinița;

- **Funcționarea școlară premorbidă**, cu variantele: 1. bună (rezultate bune/medii la învățătură, fără comportamente problematice), 2. slabă (rezultate slabe la învățătură, fără comportamente problematice), 3. foarte slabă (rezultate slabe la învățătură și comportamente problematice, heteroagresivitate);

- **Funcționarea socială premorbidă**, cu variantele: 1.bună, 2.proastă (fără prieteni, relații ocazionale), 3.foarte proastă (izolare socială);

- **Tipul de tratament cu antipsihotice**, cu cele două categorii: 1. Antipsihotice atipice și 2. Antipsihotice tipice;

- **Numarul de internări în 3 ani; numarul de zile de internare în 3 ani (totalul zilelor de internare);**

- **Scorul CGI-S** determinat la primul episod și la 3 ani de la debut;

- **Scorul CGAS premorbid (estimat retrospectiv), la primul episod și la 3 ani;**

- **Scorul PQ-LES-Q** (scala de evaluare a calității

vieții, bucuriei și satisfacției în populația pediatrică) **după primul episod, în prima perioadă de remisiune și la 3 ani;**

- **Perioada cea mai lungă fără simptome psihotice**, cu următoarele categorii: 1. peste 1 an, 2. 6 luni - 1 an, 3. sub 6 luni, 4. fără remisiune;

- **Numărul de schimbări de medicament necesare** (de câte ori a fost necesară schimbarea tratamentului pe această perioadă de 3 ani), cu variantele: 1. nu a fost schimbat, 2. a fost schimbat o dată în 3 ani, 3. a fost schimbat de 2 ori, 4. a fost schimbat de cel puțin 3 ori;

- **Complianța la tratament**, cu variantele: 1. bună, 2. medie, 3. slabă. Am considerat complianță bună atunci când tratamentul a fost administrat în mod sistematic, complianță medie când au fost omise unele doze dar nu mai mult de o doză zilnică pe săptămână și complianță slabă atunci când au fost omise dozele zilnice cu o frecvență mai mare de o dată pe săptămână;

- **Motivele schimbării tratamentului**, cu variantele: 1. medicament ineficace, 2. efecte secundare importante sau inacceptabile, 3. alte motive (sociale, nu a mai putut fi procurat medicamentul), 4. nu a fost schimbat;

- **Înteruperea școlii**, cu variantele: 1. mai puțin de 3 luni, 2. peste 3 luni, 3. 1 - 3 ani (a repetat anul/ani), 4. a renunțat la școală;

- **Integrarea școlară după 3 ani** (la 3 ani de la debutul psihozei), cu variantele: 1. a terminat liceul/școala de meserii (sau e încă la școală cu o întrerupere mai mică de 1 an), 2. e încă la școală (cu o întrerupere mai mare de 1 an), 3. a abandonat școala;

- **Funcționarea socială după 3 ani** (la 3 ani de la debutul psihozei), cu variantele: 1. are un grup de prieteni pe care îi frecventează, 2. are interacțiuni ocazionale cu persoane din grupul de vârstă, 3. este izolat/ă;

- **Efecte adverse importante**, cu următoarele categorii: 1. creștere în greutate mai mult de 10%, 2. Efecte extrapiramidale care au necesitat tratament sau schimbarea antipsihoticului, 3. Alte efecte importante, 4. Fără efecte adverse importante;

**Prelucrarea statistică a datelor** - a fost făcută utilizând mai multe teste, în funcție de variabilele prelucrate:

a. **Testul t al lui Student**, pentru eșantioane independente – utilizat pentru comparația între mediile unei variabile cantitative, măsurate pe două eșantioane independente;

b. **Mann-Whitney Test** (variantea neparametrică a testului t pentru eșantioane independente);

c. **Testul CHI pătrat (CHI SQUARE)** – utilizat pentru testele de omogenitate sau de independență, pentru a verifica ipotezele de tipul dependenței sau independenței factorilor de clasificare folosiți; d. **Modelul linear general**: model pentru analiza măsurătorilor repetate asupra unei variabile în diferite momente de timp, pentru același eșantion;

e. **Analiza varianței (ANOVA = Analysis of Variance)** – care se utilizează pentru compararea a mai mult de două medii ale unei variabile cantitative între eșantioane independente;

f. **Post Hoc Tests** (teste între perechi de măsurători), pentru a verifica rezultatele obținute prin ANOVA; g. **Kruskal-Wallis Test** (variantea neparametrică a analizei de varianță).

## REZULTATE ȘI DISCUȚIA REZULTATELOR

### A.1. Variabilele socio-demografice, istoricul medical și al funcționării școlare și sociale:

Nu am obținut diferențe semnificative statistice între **lotul 1** și **lotul 2** în ceea ce privește vârsta ( $p=0,930$ ), sexul ( $p=0,477$ ), domiciliul ( $p=0,542$ ), organizarea familiei ( $p=0,0781$ ), antecedentele heredo-colaterale AHC ( $p=0,349$ ), antecedentele personale fiziologice (APF) în legătură cu evoluția sarcinii ( $p=0,152$ ) și respectiv cele privind suferința la naștere și vârsta gestațională ( $p=0,915$ ), antecedentele personale patologice (APP) psihiatrice (altele decât psihozele), ( $p=0,11$ ), antecedentele personale patologice (APP) somatice ( $p=0,417$ ), dezvoltarea psiho-motorie (DPM), ( $p=0,367$ ), coeficientul de inteligență (QI), ( $p=0,61$ ), funcționarea socială premorbidă ( $p=0,144$ ). **Aceste rezultate arată că cele două loturi au fost similare din aceste puncte de vedere.** Am obținut diferențe semnificative statistice între **lotul 1** și **lotul 2** în ceea ce privește mediul familial ( $p=0,001$ ) și statutul socio-economic al familiei ( $p<0,01$ ), dar aceste diferențe nu au influențat semnificativ rezultatele cercetării.

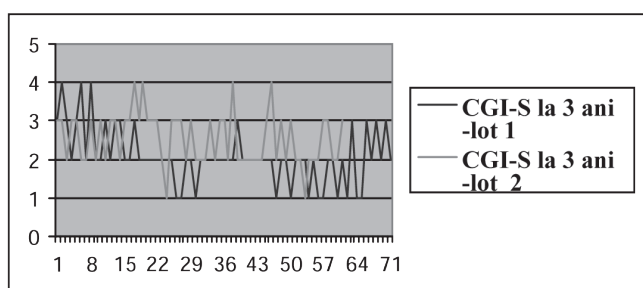
### A.2. Variabilele clinice cantitative:

a. **Scorurile de severitate a tulburării, apreciate la debut și la 3 ani de la debut; de funcționare globală și de calitatea vieții prin intermediul CGI-S, CGAS și PQ-LES-Q;**

**Analiza comparativă a CGI-S:** Media scorului de severitate clinică **CGI-S la primul episod** a fost simila-

ra pentru cele două loturi: 5,72 (DS=0,778; ES=0,092) pentru **lotul 1** și 5,74 (DS=0,751; ES=0,096) pentru **lotul 2**, neexistând o diferență semnificativă statistic între scorurile de severitate clinică ale primului episod obținute la cele două loturi ( $p=0,885$ ), ceea ce arată că din punct de vedere al severității simptomatologiei psihotice la primul episod lotul 1 și lotul 2 au fost similare.

Din punct de vedere al scorurilor de severitate clinică la 3 ani, **CGI-S la 3 ani**, a existat o diferență semnificativă statistic ( $p<0,0001$ ) între cele două loturi, mediile obținute pentru CGI-S la 3 ani fiind: 2,10 (DS=0,720; ES=0,085) pentru lotul 1 și respectiv 2,54 (DS=0,673; ES=0,086) pentru lotul 2 (DS=Deviația standard; ES=Eroarea standard a mediei).



**Analiza comparativă a CGAS la cele două loturi (lotul 1 și lotul 2):** Scorurile de funcționare globală au fost de asemenea asemănătoare, atât premorbid cât și la primul episod, ceea ce înseamnă că loturile au fost similare sub acest aspect.

Au existat diferențe semnificative statistic ( $p<0,0001$ ) între scorurile de funcționare globală obținute la 3 ani de la debut: **CGAS la 3 ani de la debut** pentru **lotul 1** (antipsihotice /AP atipice) a avut o medie de 77,17 (DS=10,159; ES=1,206) și pentru **lotul 2** a avut o medie de 70,11 (DS=8,021; ES=1,035).

**Analiza comparativă a rezultatelor privind calitatea vieții:** Diferențele privind rezultatele obținute la scalele pentru evaluarea calității vieții (**PQ-LES-Q**) au fost nesemnificative statistic pentru valorile obținute după primul episod, dar **semnificative statistic ( $p=0,001$ ) pentru cele obținute la 3 ani de evoluție a psihozei:** scoruri semnificativ mai mari la pacienții care au primit antipsihotice atipice

**b). Numărul internărilor necesare într-o perioadă de 3 ani de la debut. Numărul zilelor de internare:** Numărul de internări și numărul de zile de internare reflectă perioadele de decompensare (episoadele psihotice acute) sau situațiile de criză, care au impus spitalizarea. În perioada de 3 ani analizată, la lotul de pacienți care au primit AP atipice - **lotul 1** - am gă-

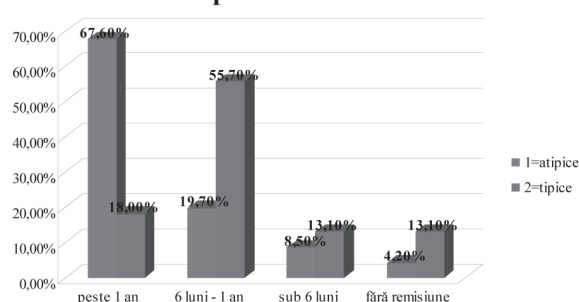
sit o medie de 3,00 internări (DS=1,242; ES=0,147), respectiv o medie de 54,45 zile de internare (DS=28,046; ES=3,32) iar la lotul de pacienți care au primit AP tipice - **lotul 2** - am găsit o medie de 3,80 internări (DS=1,631; ES=0,209), respectiv o medie de 83,49 zile de internare (DS=38,198; ES=4,891). **Pacienții care au primit antipsihotice atipice au avut mai puține internări în spital și au însumat mai puține zile de internare în perioada studiului**, aceste diferențe fiind semnificative statistic ( $p=0,002$  pentru numărul internărilor și  $p<0,0001$  pentru numărul zilelor de internare din perioada de 3 ani studiată).

### A.3. Variabilele clinice calitative:

#### 1). Durata remisiunii – perioada cea mai lungă fără simptome psihotice

La pacienții din **lotul 1** (AP atipice), cea mai lungă perioadă fără simptome psihotice a fost **de peste 1 an** la majoritatea subiecților: adică la 67,6%; **între 6 luni și un an** la 19,7%, **sub 6 luni** la 8,5%, iar la 4,2% **nu a existat remisiune**. La pacienții din **lotul 2** (AP tipice), cea mai lungă perioadă fără simptome psihotice a fost **între 6 luni și un an** la majoritatea pacienților: adică la 55,7%; **de peste 1 an** la 18%, **sub 6 luni** la 13,1%, iar la 8,3% **nu a existat remisiune**. Diferențele dintre cele două categorii de pacienți (cele două loturi) au fost înalt semnificative statistic ( $p<0,0001$ ).

#### Perioada cea mai lungă fără simptome psihotice

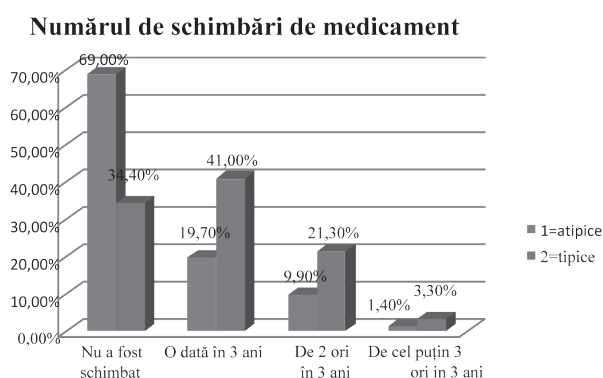


#### 2). Eficacitate și tolerabilitate: necesitatea schimbării tratamentului

La pacienții din **lotul 1** (AP atipice): la majoritatea subiecților, adică la 69,0% nu a fost necesară schimbarea tratamentului; la 19,7% tratamentul a fost schimbat o singură dată în cei 3 ani de studiu; la 9,9% a fost schimbat de două ori și doar la 1,4% a fost necesară de 3 ori schimbarea antipsihoticului. La pacienții din **lotul 2** (AP tipice): la 34,4% nu a fost necesară schimbarea tratamentului; dar la majoritatea

subiecților, adică la 41,0%, tratamentul a fost schimbat o singură dată în cei 3 ani de studiu; la 21,3% a fost schimbat de două ori și doar la 2,3% a fost necesară de 3 ori schimbarea antipsihoticului. Diferențele între cele două loturi au fost semnificative statistic ( $p=0,001$ ). Necesitatea schimbării tratamentului, poate fi un indicator atât pentru eficacitate cât și pentru tolerabilitatea tratamentului, iar motivele schimbării tratamentului furnizează o analiză calitativă de asemenea relevantă pentru eficacitate și tolerabilitate.

### 3). Motivele schimbării tratamentului: La lotul



**1:** la 11,3% tratamentul a fost schimbat deoarece a fost ineficace; la 8,5% datorită efectelor secundare, iar la 11,3% din alte motive. La pacienții din **lotul 2:** la cei mai mulți subiecți, adică la 36,1%, tratamentul a fost schimbat datorită apariției efectelor secundare, iar la 14,8% deoarece a fost ineficace; la 14,8% din alte motive. Tratamentul cu antipsihotice atipice s-a dovedit superior celui cu antipsihotice, diferențele dintre cele două loturi fiind semnificative statistic.

**4). Complanța la tratament:** Complanța la tratament a fost semnificativ ( $p<0,0001$ ) mai bună la pacienții care au primit tratament cu AP atipice. Subiecții din **lotul 1** au avut în cea mai mare parte, adică 83,1%, o complianță bună; 14,1% au avut o complianță medie iar 2,8% au avut o complianță slabă la tratament. Subiecții din **lotul 2** au avut în cea mai mare parte o complianță medie, adică la 55,7%, în timp ce 27,9% au avut o complianță bună, iar 16,4% au avut o complianță slabă.

### 5. Tolerabilitatea – efectele adverse importante:

La **lotul 1**, 22,5% dintre subiecți au avut o creștere în greutate de peste 10% din greutatea la debut pe parcursul celor 3 ani; 2,8% au avut efecte extrapiramidale importante, care au necesitat tratament sau întreruperea antipsihoticului, iar majoritatea 74,6% nu au avut efecte secundare importante. La **lotul 2**, doar 3,3% au avut creștere în greutate mai mult de

10%, peste jumătate (54,10%) au avut efecte extrapiramidale importante, care au necesitat tratament sau schimbarea antipsihoticului, 19,7% au avut alte efecte importante precum dificultăți de concentrare, somnolență și doar 23% nu au prezentat efecte adverse importante. Astfel, tratamentul cu antipsihotice atipice s-a corelat cu *un profil al tolerabilității semnificativ mai bun*.

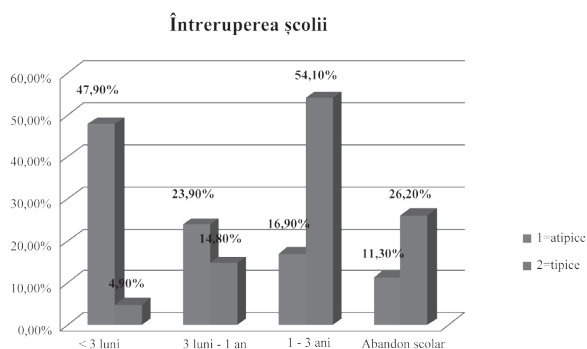
### 4. Evoluția din punct de vedere al funcționării sociale și școlare:

**1). Întreruperea școlii:** Un indicator important privind eficacitatea extinsă a tratamentului este întreruperea școlii. Am analizat durata totală a întreruperii școlii pe parcursul celor 3 ani. Au existat diferențe semnificative statistic ( $p<0,0001$ ) între **lotul 1** și **lotul 2**. Tratamentul cu AP atipice s-a corelat cu întreruperea școlii pe o perioadă mai mică de 3 luni, în timp ce tratamentul cu AP tipice s-a corelat cu întreruperea școlii pe o perioadă de mai mult de un an școlar, adică repetarea a cel puțin unui an școlar din motive medicale, iar rata de abandon școlar a fost mai mică la subiecții care au primit tratament cu AP atipice (11,3% pentru AP atipice și 26,2% pentru AP tipice). La **lotul 1**, 47,9% dintre subiecți au avut o întrerupere a școlii de mai puțin de 3 luni, 23,9% au avut o întrerupere a școlii de peste 3 luni dar mai puțin de 1 an, fără repetarea anului școlar, 16,9% au avut o întrerupere a școlii cuprinsă între 1 și 3 ani, cu repetarea a cel puțin un an școlar, iar 11,3% au renunțat la școală. La **lotul 2**, doar 4,9% dintre subiecți au avut o întrerupere a școlii de mai puțin de 3 luni, 14,8% au avut o întrerupere a școlii de peste 3 luni dar mai puțin de 1 an, fără repetarea anului școlar, 54,1% au avut o întrerupere a școlii cuprinsă între 1 și 3 ani, cu repetarea a cel puțin un an școlar, iar 26,2% au renunțat la școală.

Aceste rezultate subliniază în plus faptul că tratamentul cu AP tipice poate avea rezultate semnificativ mai proaste în ceea ce privește integrarea școlară și chiar dacă este mult mai ieftin ca preț de cost efectiv, implică niște costuri sociale suplimentare indirecte și din punct de vedere al școlarizării pacienților care primesc acest tip de tratament, comparativ cu școlarizarea pacienților care primesc tratament cu antipsihotice atipice. Deși nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește scorurile de severitate a bolii între cele două loturi, au existat diferențe cu o înaltă semnificație statistică ( $p<0,0001$ ) în ceea ce privește întreruperea școlii.

## 2). Situația școlară – integrarea școlară după 3 ani de evoluție:

Rezultatele obținute la analiza comparativă a celor două loturi pentru variabila „integrarea școlară după 3 ani” întăresc rezultatele obținute pentru variabila „întreruperea școlii”. Astfel, au existat diferențe semnificative statistic ( $p < 0,0001$ ) între cele două loturi și din punct de vedere al integrării școlare după 3 ani de la debutul psihozei, tratamentul cu AP atipice corelân-



du-se cu finalizarea liceului sau a unei școli de meserii, cu întreruperi mai mici de un an, adică fără pierderea vreunui an școlar, în timp ce tratamentul cu AP tipice s-a corelat cu menținerea în colectivitate dar cu întreruperi de mai mult de un an.

Integrarea școlară după 3 ani la **lotul 1** a fost următoarea: 70,4% dintre subiecți au terminat liceul sau școala de meserii sau erau încă la școală, cu o întrerupere mai mică de un an, fără repetarea anilor școlari la finalizarea studiului, 18,3% erau încă la școală dar cu repetarea a cel puțin un an școlar, iar 11,3% au abandonat școala. Integrarea școlară după 3 ani la **lotul 2** a fost următoarea: doar 14,8% dintre subiecți au terminat liceul sau școala de meserii sau erau încă la școală, cu o întrerupere mai mică de un an, fără repetarea anilor școlari la finalizarea studiului, 66,8% erau încă la școală dar cu repetarea a cel puțin un an școlar, iar 26,2% au abandonat școala.

**3).Funcționarea socială după 3 ani de evoluție:** **lotul 1** a avut din punct de vedere a funcționării sociale după 3 ani 54,9% varianta 1 (un grup de prieteni pe care îi frecventează); 32,4% varianta 2 (interacțiuni ocazionale cu persoane din grupul de vârstă) și 12,7% varianta 3 (izolare socială). **Lotul 2** a avut din punct de vedere a funcționării sociale după 3 ani 6,6 % varianta 1 (un grup de prieteni pe care îi frecventează); 63,9% varianta 2 (interacțiuni ocazionale cu persoane din grupul de vârstă) și 29,5% varianta 3 (izolare socială). Astfel, tratamentul cu antipsihotice atipice s-a corelat cu menținerea unei funcționări sociale bune la

3 ani, iar tratamentul cu antipsihotice tipice s-a corelat cu o funcționare socială mai proastă.

Costurile economice și sociale ale tulburărilor psihotice cu debut în copilărie sau adolescență reprezintă încă o problemă foarte dificilă, fiind foarte greu de estimat. Costurile tratamentului medicamentos reprezintă doar o mică parte, la aceste costuri adăugându-se costurile de spitalizare, supraveghere și îngrijire a pacientului, plata anilor suplimentari de școlarizare, pierderile ulterioare datorate abandonului școlar și neintegrării socio-profesionale a pacienților cu recuperare precară.

## ANALIZA CORELAȚIILOR ÎNTRE VARIABILELE STUDIATE

Am analizat la întregul grup de subiecți incluși în studiu corelațiile dintre valorile mai multor perechi de variabile, și anume: 1.CGI-S la primul episod cu CGI-S la 3 ani; 2. CGAS premorbid cu CGAS la primul episod; 3. CGAS premorbid cu CGAS la 3 ani; 4. CGAS la primul episod cu CGAS la 3 ani; 5. Scorul PQ-LES-Q după primul episod cu scorul PQ-LES-Q la 3 ani.

Am făcut această analiză a corelațiilor pentru a observa: 1. dacă formele de boală cu o simptomatologie mai severă în timpul primului episod acut se corelează cu persistența unei simptomatologii mai severe, adică cu o evoluție mai severă (prima pereche de variabile); 2. dacă funcționarea globală premorbidă se corelează cu funcționarea globală în timpul episodului acut (a doua pereche de variabile); 3. dacă funcționarea globală premorbidă se corelează cu funcționarea globală pe termen lung, adică la 3 ani în studiul nostru, (a treia pereche de variabile); 4. dacă funcționarea globală în timpul primului episod acut se corelează cu funcționarea globală pe termen lung, adică la 3 ani în studiul nostru, (a patra pereche de variabile); dacă scorul pentru calitatea vieții obținut după primul episod se corelează cu același scor obținut după 3 ani de evoluție (a cincea pereche de variabile).

Prin aplicarea **coeficientului r de corelație al lui Pearson** am obținut rezultate care demonstrează că: **a. scorurile obținute la primul episod au fost mai mari decât perechile lor obținute la 3 ani de evoluție** (prin aplicarea CGI-S); **b. există un prognostic mai bun pe termen lung din punct de vedere al funcționării globale la pacienții cu funcționare globală mai bună în perioada premorbidă** (prin analiza CGAS); **c. funcționarea**



*globală a pacientului la primul episod nu se corelează cu funcționarea globală a acestuia la 3 ani de evoluție (prin CGAS); d. pacienții cu un scor mai bun al calității vieții după primul episod psihotic vor avea un scor mai bun și după 3 ani de evoluție* - adică valorile obținute la scala de evaluare a calității vieții după primul episod psihotic se corelează cu cele obținute la 3 ani de la debut (prin aplicarea scalei PQ-LES-Q). Aceste rezultate au fost confirmate și prin aplicarea testului t Student. Pentru a verifica rezultatele obținute prin aplicarea coeficientului de corelație (r) al lui Pearson și a testului t al lui Student, am aplicat și teste neparametrice, care au dat rezultate concordante. **Prin urmare, s-au obținut corelații semnificative statistic la toate testele aplicate, confirmând observațiile empirice legate de această grupă de antipsihotice.**

## CONCLUZII

Pacienții care au primit antipsihotice atipice au avut mai puține internări în spital și au însumat mai puține zile de internare în perioada studiului.

Pacienții care au primit antipsihotice atipice au avut după 3 ani de evoluție: **a.** o medie a scorurilor de severitate clinică (CGI-S la 3 ani) mai mică decât cei care au primit antipsihotice tipice (lotul 2); **b.** o funcționare globală mai bună decât cei din lotul 2; **c.** O calitate a vieții net mai bună decât cei din lotul 2, și **d.** o funcționare socială mai bună.

Durata remisiunii în tratamentul cu antipsihotice atipice a fost net superioară celei sub antipsihotice

tipice, iar necesitatea schimbării tratamentului a survenit mai rar și la un procent mult mai mic de cazuri.

Complianța la tratament a fost semnificativ ( $p < 0,0001$ ) mai bună la pacienții care au primit tratament cu antipsihotice atipice, mai ales că efectele secundare au fost mult mai reduse – mai ales cele extrapiramidale (cu excepția creșterii în greutate).

Tratamentul cu antipsihotice atipice s-a corelat cu întreruperea școlii pe o perioadă mai mică de 3 luni, în timp ce tratamentul cu antipsihotice tipice s-a corelat cu întrerupere a școlii pe o perioadă de mai mult de un an școlar, cât și cu repetarea cel puțin a unui an școlar din motive medicale; iar abandonul școlar a fost mult mai redus după o perioadă de evoluție de 3 ani la primul lot.

Tratamentul cu antipsihotice atipice, cu toate că este aparent mai costisitor pe termen scurt, va fi mai puțin costisitor pe termen lung, deoarece asigură recăderi mai rare și mai puține, cât și o reintegrare socială și școlară și mai târziu profesională superioară, precum și o mai bună calitate a vieții.

Psihozele cu debut în copilărie sau adolescență sunt tulburări severe, devastatoare, cu evoluție cronică. Atât schizofrenia cât și psihozele afective pot fi controlate, dar nu vindecate. Totuși, apariția medicamentelor antipsihotice atipice a schimbat profund perspectivele acestor pacienți și atitudinea specialiștilor. Chiar dacă problemele tratamentului și ale destigmatizării nu sunt pe deplin rezolvate, putem vorbi astăzi de recuperare, reabilitare și integrare socio-profesională la pacienții cu psihoze.

\*

\*

\*

## INTRODUCTION

Psychotic disorders with onset in childhood or adolescence, as well as those with adult onset, are major mental disorders, with a huge negative impact in terms of mental health and social, educational, vocational reintegration and of quality of life for affected people and their families. The early onset of these disorders leads to greater severity and very high costs, as these disorders with chronic evolution have needs for care and treatment spanning virtually the entire life of the patient.

In recent decades, the antipsychotics range has become very wide. Newer medications, called atypical antipsychotics have a much better profile than typical ones in terms of effectiveness for certain symptoms (similar efficacy on positive symptoms and better efficacy for negative symptoms and cognition) but also regarding the occurrence of side effects, with less risk to health and allowing a better recovery and better school, work and social integration.

In terms of risk / benefit the balance tilts, for children and adolescents as well as for adults, in favor of atypical antipsychotics (Mc Clellan, 2004, 2009;

Lieberman et al, 2005; McEvoy, 2006; Meltzer & Bobo, 2006; Keefe et al, 2007; Lieberman, 2006, 2007; Lewis & Lieberman, 2008; Sikich et al, 2008; Tandon et al, 2007, 2008).

It should be noted however that the price of atypical antipsychotics is - at least for the original drugs - much higher than the price of the typical antipsychotics. In the current economic downturn and considering the difficulties faced by the health system, the analysis of cost / benefit ratio becomes more important when choosing a treatment.

Through this study, I wanted to answer the question whether the treatment with more expensive, modern medication is justified by its benefits regarding efficacy, safety and tolerability as well as quality of life.

There are studies performed in adults with psychoses showing socio-professional integration significantly better in patients with psychoses who are treated with atypical antipsychotics (Percudani et al, 2004, Tunis et al, 2006).

The **general part** of the thesis contains five chapters, during which I updated the following aspects: 1.1. the importance of this issue; 1.2. nosographic, epidemiological, etiopathogenic and clinical features and therapeutic principles and evolution of psychoses with onset in childhood or adolescence; 1.3. antipsychotic medications: classic and current definitions, classifications, action on receptors profile, therapeutic and side effects, how to choose a certain treatment and treatment compliance issues; 1.4. quality of life in children and adolescents with psychoses and 1.5. economic and social costs of psychoses with onset in childhood or adolescence.

## THE SPECIAL PART - PERSONAL RESEARCH

**Working hypothesis:** Longitudinal studies conducted in patients with psychoses have shown that their evolution is decisively influenced by an early correct diagnosis and treatment (Davies et al, 2003, 2007; McGorry, 2003, 2008, McClellan, 2009, Hirshfield, 2001; Stimmel, 2004). Studies conducted until now showed that classical/typical antipsychotics have effect particularly on positive symptoms and prevent relapses but have no effect on or even worsen negative symptoms. They do not improve the deterioration process and there are numerous studies showing that it augments the cognitive impairment

characteristic of psychotic disorders. Atypical antipsychotics appear to have similar efficacy on positive symptoms but improve negative symptoms and do not affect or even improve cognition (Stahl, 2008, Mueser, 2006; McClellan, 2009, Baroni, 2009).

This thesis begins from the hypothesis supported by clinical experience and also by studies in the literature that there is a significant difference between the effectiveness of atypical antipsychotics compared with typical, in terms of global functioning, school reintegration and quality of life, which requires choosing atypical antipsychotics as first-line medication in psychoses with onset in childhood or adolescence.

**Objectives:** The **primary objective** was to observe and compare the evolution of patients with childhood or adolescence onset psychoses in relation to the antipsychotic treatment administered: typical versus atypical.

I investigated the response to antipsychotic treatment in terms of **efficacy**: psychotic symptoms, quality of life, school reintegration, social functioning. Another aspect was that of **tolerability** reflected by: the adverse event profile, no need to change treatment, adherence to treatment.

Regarding treatment **costs**, atypical antipsychotics are significantly more expensive than typical antipsychotics. I analyzed the results of typical versus atypical antipsychotic treatment to see if there is a significantly greater therapeutic benefit of atypical antipsychotics to justify higher costs.

I followed up these patients for a period of three years, recording data regarding symptoms severity for each psychotic episode, number and duration of these episodes, duration and quality of remission periods, social and educational reintegration quality and quality of life, in order to see if there are significant differences in their evolution between those who received treatment with typical antipsychotics and those receiving treatment with atypical antipsychotics.

I also followed up the duration of hospitalization during acute episodes, and duration of school break to estimate the additional costs related to the care and education of these patients.

**Secondary objectives** of the study were to evaluate these patients in terms of family history, personal history of physiological and pathological psychomotor development, family environment and premorbid school route, to investigate whether there are certain

factors associated with emergence of psychoses in children and adolescents and to investigate if there are certain factors influencing the evolution of these patients, independent of received treatment.

#### Material and method

I conducted an observational clinical study design, directed towards a well defined category of patients: children and adolescents diagnosed with psychosis.

**Study group:** 132 patients diagnosed with psychosis, aged 9 to 17 years, with an average age of 14.8 years (standard deviation, SD = 1.944), hospitalized in Clinic of Child and Adolescent Psychiatry of "Prof. Dr. Al. Obregia" Psychiatry Hospital from Bucharest, who had their first admission in a period of 10 years, namely the period from 1998 to 2007. Patients were diagnosed with schizophrenia or affective psychosis (bipolar disorder, schizoaffective disorder or unipolar major depression). Diagnosis was made according to ICD 10 and DSM IV criteria, using the psychiatric interview and K-SADS semi-structured interview.

Patients were followed for 3 years, in terms of symptoms, the severity of episodes, the number and duration of relapses, as well as regarding the overall functioning, school integration, networking with age group, the subjective perception of quality of life, adherence to treatment and side effects.

Antipsychotic treatment was prescribed by their treating physician of Child and Adolescent Psychiatry Clinic, patients were registered and followed up for a period of three years. The study was prospective, observational. I did not intervene in treatment prescription, I just collected data on treatment and applied scales and interviews used to assess subjects, at their inclusion in the study and also during the study.

Among the atypical antipsychotics there were used: risperidone (dose range 2-4mg/day), aripiprazole (10-20 mg/day), olanzapine (5-20mg/day) and ziprasidone (40-80mg/day). Among the typical antipsychotics were used: haloperidol (at doses of 5-15mg/day) and zuclopentixolul (30 -50mg/day).

I opted for an observational study primarily for ethical reasons, leaving the choice of treatment up to the treating doctor, so that each patient had the opportunity to receive the medical treatment that his treating doctor considered to be the most appropriate

Selection of subjects was made according to the following criteria:

**Inclusion criteria:** Age between 9 and 17 years (up to 17 years and 11 months, one day less than 18 years) at psychosis onset; having at least one hospitalization in the Clinic of Child and Adolescent Psychiatry in Psychiatric Hospital "Prof. Al. Obregia" in Bucharest and remained in the Clinic records at least three years; meeting ICD 10 and DSM IV-TR criteria for the diagnosis of psychosis; having an IQ over 50; have received maintenance treatment with typical or atypical antipsychotic drugs.

**Exclusion criteria:** I excluded patients with moderate and severe mental retardation and those with chronic somatic disease, epilepsy or other neurological disorders and the patients who received combined treatment with typical and atypical antipsychotics for more than two weeks.

### DIVIDING THE STUDY GROUP

To study differences between patients treated with atypical antipsychotics and those treated with typical antipsychotics, I divided the study group into two groups, *the criterion being the type of antipsychotic treatment received* as follows: **Group 1** - subjects receiving treatment with **atypical antipsychotics** (71 patients); **Group 2** - subjects were treated with **typical antipsychotics** (61 patients).

### METHOD AND TOOLS

For diagnostic procedure I used semi-structured clinical interview for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL).

To obtain socio-demographic data, personal background and family history and those related to premorbid school route, social and school at 3 years of development of psychotic disorder I used a set of questions that were addressed to carers. To determine the severity of the disorder in the episode I used the Clinical Global Assessment Scale (CGI), the clinical severity component. I used the Clinical Global Assessment Scale for Children (CGAS) to determine the overall functioning of patients at different times, according to study design. For quality of life I used self-assessment scale of quality of life, joy and satisfaction for pediatric population (PQ-LES-Q).

## DESCRIPTION OF ANALYZED VARIABLES

In this group which included all enrolled patients and the previously described two groups I analyzed the following socio-demographic and clinical variables:

- **Age, sex, residence (urban or rural); Family type to which patient belongs:** organized, disorganized or institution / foster parent;
- **Family environment:** harmony or tension (arguing, violence, alcohol abuse);
- **Socio-economic status of the family:** very good and good (at least middle income), low (minimum income) or poor (social assistance for socio – economic reasons);
- **Family history (AHC), where we considered the following categories:** 1. not significant, 2. psychosis in one or both parents, 3. psychosis in other relatives, 4. parents' other mental illness;
- **Personal history called physiological (APF) - in terms of pregnancy outcome,** the following categories: 1. not significant, 2. repeated bleeding during pregnancy and / or threatened abortion, 3. administered drugs during pregnancy, not recommended by doctor;
- **Personal history called physiological (APF) - in terms of suffering at birth:** 1. without suffering at birth 2. suffering at birth (APGAR  $\leq$  8), 3. suffering from birth (APGAR  $\leq$  8) and prematurity, 4. small for gestational date;
- **Pathological personal antecedents (APP) - mental - other than psychosis** 1. not significant, 2. psychiatric disorders included in anxiety / depression categories, 3. disorders from ADHD / opposition disorder / conduct disorder category;
- **Pathological personal antecedents (APP) - Somatic:** 1. not significant, 2. neonatal infections, jaundice prolonged, convulsions, 3. craniocerebral traumatism, 4. meningitis, encephalitis;
- **DPM (psychomotor development):** 1. normal, 2. mental development delay, 3. motor development delay, 4. psychomotor development delay;
- **Intelligence quotient (IQ):** 1. IQ greater than or equal to 70, 2. 70 < IQ < 50;
- **Attendance at kindergarten:** 1. Attended kindergarten at least 1 year, 2. did not attend kindergarten;
- **Premorbid school functioning,** with the following: 1. Good (good / average teaching without problem behaviors), 2. Poor (poor performance in school, no problem behaviors), 3. Very weak (poor to education and problem behaviors, aggression);
- **Premorbid social functioning,** with the following: 1. good, 2. poor (no friends, casual relationships), 3. very poor (social isolation);
- **Type of treatment with antipsychotics,** with two categories: 1. Atypical antipsychotics and 2. typical antipsychotics;
- **Number of admissions in three years, the number of days of hospitalization in 3 years (total days of hospitalization); CGI-S score** determined at the first episode and after three years from onset;
- **Premorbid CGAS score** (retrospectively estimated), **at the first episode and after 3 years; PQ-LES-Q score** (scale of assessment of quality of life, joy and satisfaction in the pediatric population) **after the first episode, the first period of remission and after 3 years;**
- **The longest period without psychotic symptoms,** with the following categories: 1. over 1 year, 2. 6 months - 1 year, 3. under 6 months 4. no remission;
- **The number of necessary drug changes** (whenever it was necessary to change the treatment during this period of 3 years), with the following categories: 1. was not changed, 2. was changed once in 3 years, 3. was changed two times, 4. was changed at least 3 times;
- **Treatment compliance,** with the following categories: 1. good 2. average, 3. low. I considered good compliance when treatment was administered systematically, average compliance when some daily doses were missed but not more than once a week and a low compliance when daily doses are missed more frequently than once per week;
- **Reasons for medication change,** with the following categories: 1. drug inefficient, 2. Significant or unacceptable side effects,

3. other reasons (social, the product could not be purchased), 4. was not changed;
- **School interruption**, with the following categories: 1. less than 3 months, 2. 3 months to 12 months, 3. 1 to 3 years (repeated year / years), 4. dropout school;
  - **School integration after three years** (3 years after the onset of psychosis), with the following categories: 1. had graduated high school / vocational school (or is still in school with a break of less than 1 year), 2. still in school (with a break of more than 1 year), 3. dropout from school;
  - **Social functioning after 3 years** (at 3 years after the onset of psychosis), the following categories: 1. attending a group of friends, 2. occasional interactions with people in the age group, 3. Isolated;
  - **Significant side effects**, with the following categories: 1. Weight gain more than 10%, 2. Extrapyramidal effects requiring treatment or changing antipsychotic, 3. Other important effects, 4. No serious side effects.

**Statistical data processing** was done using several tests, depending on the variables processed:

- a. **Student's t test**, for independent samples - used for comparison between the means of quantitative variables, measured on two independent samples;
- b. **Mann-Whitney Test** (nonparametric variant t of the test for independent samples);
- c. **CHI Square Test (CHI SQUARE)** - used for tests of homogeneity or independence, to check assumptions as dependence or independence of factors of classification used;
- d. **General linear model**: a model for analyzing repeated measurements on a variable in different times, for the same sample;
- e. **Analysis of variance (ANOVA = Analysis of Variance)** - is used for comparing more than two averages of a quantitative variable between independent samples;
- f. **Post Hoc Tests** (tests between pairs of measurements), to check the results obtained by ANOVA;
- g. **Kruskal-Wallis Test** (nonparametric version of analysis of variance).

## RESULTS AND DISCUSSION

### A.1. Socio-demographic variables, medical, social and school functioning history

I did not obtain statistically significant differences between **group 1** and **group 2** regarding age ( $p = 0.930$ ), gender ( $p = 0.477$ ), residence ( $p = 0.542$ ), family organization ( $p = 0.0781$ ), family history (AHC) ( $p = 0.349$ ), personal history called physiological (APF) related to pregnancy evolution ( $p = 0.152$ ) and those of suffering from birth and gestational age ( $p = 0.915$ ), pathological personal antecedents (APP) - psychiatric (other than psychosis) ( $p = 0.11$ ), pathological personal antecedents (APP) - somatic ( $p = 0.417$ ), psychomotor development (DPM), ( $p = 0.367$ ), intelligence quotient (IQ), ( $p = 0.61$ ), premorbid social functioning ( $p = 0.144$ ). *These results show that the two groups were similar in these respects.*

I obtained statistically significant differences between **group 1** and **group 2** regarding the family environment ( $p = 0.001$ ) and family socioeconomic status ( $p < 0.01$ ). Given these differences we calculated correlations between each of the two variables and other variables and the results were not statistically significant (I presented these results in section "Correlations between variables"). This shows that these differences between the two groups did not significantly affect the results.

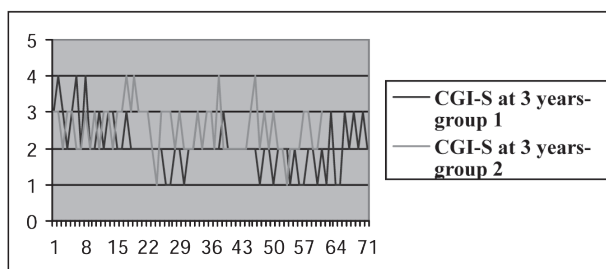
### A.2. Clinical Quantitative Variables

a) **Scores of severity of disorder, estimated at onset and 3 years after onset, the overall functioning and quality of life.**

**CGI-S comparative analysis:** Average score of clinical severity **CGI-S in the first episode** was similar for both groups: 5.72 (SD = 0.778, ES = 0.092) for **group 1** and 5.74 (SD = 0.751, ES = 0.096) for **group 2**, with no significant difference in clinical severity scores of the first episode between the two groups ( $p = 0.885$ ), indicating that in terms of severity of psychotic symptoms in the first episode **group 1** and **group 2** were similar.

In terms of clinical severity scores at 3 years, **CGI-S at 3 years**, there was a statistically significant difference ( $p < 0.0001$ ) between the two groups, the average CGI-S obtained for

the three years were: 2, 10 (SD = 0.720, ES = 0.085) respectively for group 1 and 2.54 (SD = 0.673, ES = 0.086) in group 2 (SD = standard deviation, ES = standard average error).



**Comparative analysis of CGAS for the two groups (group 1 and group 2):** global functioning scores were also similar, for both the premorbid and the first episode: **premorbid CGAS** had an average of 86.92 (SD = 7.926, ES = 0.941) for **group 1** respectively 83.79 (SD = 6.661, ES = 0.853) for **group 2** and **CGAS in first episode** averaged 19.51 (SD = 9.361, ES = 1.111) for **group 1** and that 19.87 (SD = 8.595, ES = 1.101) for **group 2**, which means that both in terms of global functioning and of premorbid overall functioning in the first episode the groups were similar.

There were statistically significant differences ( $p < 0.0001$ ) between global functioning scores obtained at 3 years after onset: **CGAS at 3 years after onset for group 1** (patients who received atypical antipsychotics) had an average of 77, 17 (SD = 10.159, ES = 1.206) and for **group 2** had an average of 70.11 (SD = 8.021, ES = 1.035).

**Comparative analysis of results on quality of life:** Differences in results from scales to assess quality of life (PQ-LES-Q) were not statistically significant for the values obtained after the first episode, but **were statistically significant ( $p = 0.001$ ) for those obtained after 3 years of development of psychosis** (scores significantly higher in patients receiving atypical antipsychotics): average **PQ-LES-Q scores after the first episode** was 34.10 (SD = 6.057, ES = 0.719) for **group 1** and 33, 89 (SD = 4.820, ES = 0.617) for **group 2**, and average **PQ-LES-Q scores after 3 years of development** was 48.07 (SD = 6.149, ES = 0.730) for **group 1** and 44.43 respectively (SD = 5.806, ES = 0.743) in **group 2**.

**b) The number of hospitalizations required on**

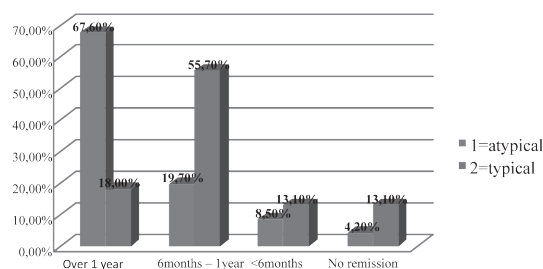
**a period of 3 years after onset. Number of days of hospitalization:** number of hospitalizations and number of days of hospitalization reflects periods of decompensation (acute psychotic episodes) or crisis, which forced hospitalization. During the three years analyzed, the group of patients who received atypical antipsychotics – **group 1** - I found an average of 3.00 admissions (SD = 1.242, ES = 0.147) and an average of 54.45 days of hospitalization (SD = 28.046, ES = 3.32) and in group of patients receiving typical antipsychotics - **group 2** - I found an average of 3.80 admissions (SD = 1.631, ES = .209) and averaged 83.49 inpatient days (SD = 38.198; ES = 4.891). *Patients receiving atypical antipsychotics had fewer hospital admissions and fewer days of hospitalization during the study* and these differences were statistically significant ( $p = 0.002$  for number of hospitalizations and  $p < 0.0001$  for number of days of hospitalization during the three years studied).

### A.3. Clinical Qualitative Variables

#### 1) Duration of remission - the longest period without psychotic symptoms

In patients of group 1 (those who received treatment with atypical antipsychotics), the longest period without psychotic symptoms was over 1 year in most subjects: i.e. 67.6%, from 6 months to 1 year to 19.7 %, less than 6 months to 8.5% and 4.2% there was no remission. In patients of group 2 (those who received treatment with typical antipsychotics), the longest period without psychotic symptoms was between 6 months and one year in most patients: 55.7%, over 1 year: 18%, under 6 months: 13.1% and in 8.3% there was no remission. Differences between the two patient groups (two groups) were highly statistically significant ( $p < 0.0001$ ).

#### The longest period without psychotic symptoms



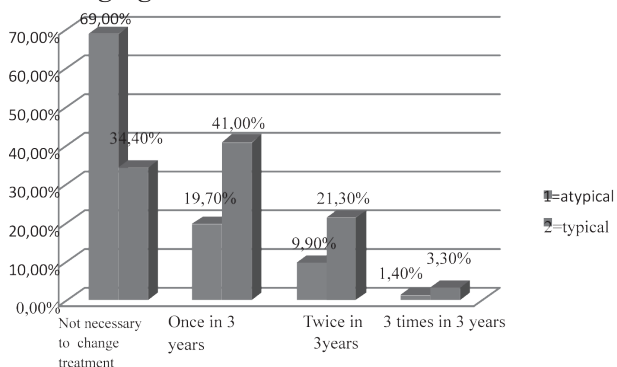
#### 2) Effectiveness and tolerability: the need of changing treatment

For patients in **group 1** (those who received treatment with atypical antipsychotics) in most subjects, i.e. 69.0% it was not necessary to change treatment; in 19.7% the treatment was changed once during the 3 years study, in 9.9% was changed twice and only in 1.4% changing the antipsychotic was required 3 times.

In patients of **group 2** (those who received treatment with typical antipsychotics) in 34.4% was not necessary to change treatment; in most subjects, i.e. 41.0%, treatment was changed once in 3 years study; in 21.3% was changed twice and only in 2.3% it was required to change the antipsychotic medication 3 times.

Differences between the two groups were statistically significant ( $p = 0.001$ ). The need to change therapy may be an indicator for both efficacy and tolerability of treatment and the reasons for changing treatment also provide a qualitative analysis relevant to efficacy and tolerability.

### Changing treatment



### 3) Reasons for treatment change

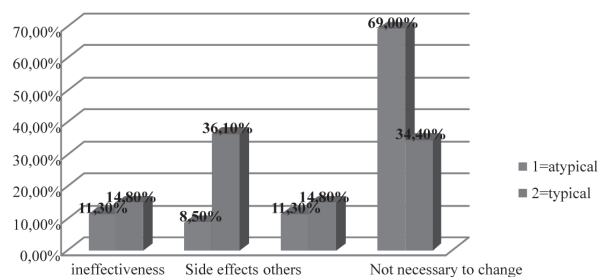
In patients of **group 1**: in most subjects, i.e. 69.0% it was not necessary to change treatment; in 11.3% the treatment was changed because it was ineffective and in 8.5% was changed due to side effects; in 11.3% the treatment was changed for other reasons.

In patients of **group 2**: in most subjects, i.e. 36.1%, treatment was changed because of side effects, in 14.8% the treatment was changed because it was ineffective, in 14.8%, treatment changed for other reasons, and in 34.4% was not necessary to change treatment.

The treatment with atypical antipsychotics was superior to that with typical antipsychotics in terms of the need to change treatment, the differences between the two groups being statistically significant

( $p = 0.001$  for number of changes in treatment and  $p < 0.0001$  in terms of reasons change of treatment).

### Reasons for treatment change

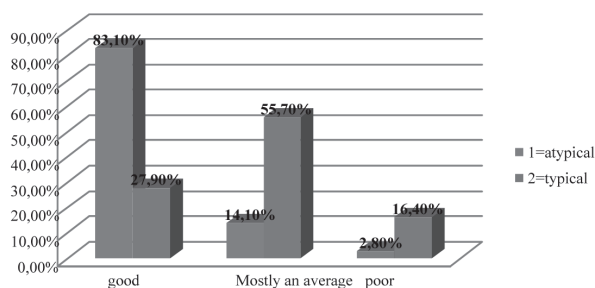


### 4) Compliance to treatment

Compliance to treatment was significantly ( $p < 0.0001$ ) greater in patients treated with atypical antipsychotics.

Subjects in **group 1** had mostly, i.e. 83.1%, a good compliance; 14.1% had an average compliance and 2.8% had a poor compliance to treatment. Subjects in **group 2** had mostly an average compliance, i.e. 55.7%, while 27.9% had good compliance, and 16.4% had poor compliance.

### Compliance to treatment



### 5) Tolerability - major side effects

In **group 1**, 22.5% of subjects had a weight gain of over 10% of the weight at onset during the 3 years, 2.8% had significant extrapyramidal effects, which required treatment or stopping of antipsychotic and most 74, 6% had no significant side effects.

In **group 2**, only 3.3% had weight gain more than 10%, over half (54.10%) had significant extrapyramidal effects, requiring treatment or changing antipsychotic, 19.7% had other important adverse effects such as difficulty in concentrating, drowsiness, and only 23% had no significant adverse effects.

Treatment with atypical antipsychotics was associated with no significant adverse effects, with a significantly better tolerability profile, with the

exception of weight gain while typical antipsychotic treatment was correlated with the presence of significant extrapyramidal effects. Between the two groups there was a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) in terms of adverse effects.

#### 4. Evolution in terms of social and scholar functioning

##### 1) Interruption of school

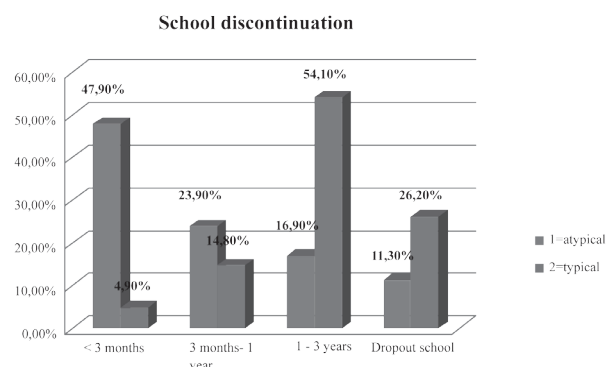
An important indicator of the extended effectiveness of treatment is stopping school. I analyzed the total duration of school stopping during the three years.

There were statistically significant differences ( $p < 0.0001$ ) between **group 1** and **group 2**. Treatment with atypical antipsychotics was associated with stopping school for less than three months, while treatment with typical antipsychotics was associated with stopping school for a period of more than one scholar year, meaning patients repeated at least one academic year due to medical reasons, and the dropout rate was lower in subjects who received treatment with atypical antipsychotics (11.3% for atypical to 26.2% for typical).

In **group 1**, 47.9% of subjects had a school break for less than 3 months, 23.9% had a school break for more than three months but less than a year without repeating the academic year, 16.9% had a school break of between 1 and 3 years with repetition of at least one school year and 11.3% dropped out of school.

In **group 2**, 4.9% of subjects had a school break for less than 3 months, 14.8% had a school break for more than three months but less than a year without repeating the academic year, 54.1% had a school break of between 1 and 3 years with repetition of at least one academic year and 26.2% dropped out of school.

These results further emphasize that treatment with typical antipsychotics may have significantly worse results in terms of school integration and even if it is much cheaper it involves some additional indirect social costs in terms of patient school enrollment receiving this type of treatment compared with school enrollment of patients receiving atypical antipsychotics. Although there were no significant differences in the scores of disease severity between the two groups, there were highly statistically significant ( $p < 0.0001$ ) differences in terms of school dropout.



##### 2) The scholar situation - school integration after 3 years of development

The results obtained from comparative analysis of the two groups for the variable “school integration after three years” reinforce the results for the variable “school dropout”. Thus, there were significant statistic differences ( $p < 0.0001$ ) too between the two groups in terms of school integration after three years after the onset of psychosis, the treatment with atypical antipsychotics correlated with the graduation of high school or vocational school, with disruptions less than a year, i.e. without ever losing a school year, while the treatment with typical antipsychotics correlated with remaining in community but with disruptions for more than a year.

School integration after three years in **group 1** was as follows: 70.4% of subjects had graduated high school or vocational school or were still in school, with an interruption of less than one year without repeating school years at study completion, 18.3% were still in school but repeated at least one school year and 11.3% dropped out.

School integration after 3 years in **group 2** was as follows: 14.8% of subjects had completed high school or vocational school or were still in school, with an interruption of less than one year without repeating school years at study completion, 66.8% were still in school but repeated at least one school year and 26.2% dropped out.

##### 3) Social functioning after 3 years of evolution:

**group 1** had in terms of social functioning after 3 years 54.9% variant 1 (a group of friends with whom they hang-out); 32.4% had variant 2 (occasional interactions with same age people) and variant 3 had 12.7% (social isolation). **Group 2** was in terms of social functioning after 3 years 6.6% variant 1 (a group of friends with whom they hang-out) 63.9% variant 2 (occasional interactions with same age people) and 29



5% version 3 (social isolation).

Thus, treatment with atypical antipsychotics was associated with maintaining a good social functioning after 3 years, most patients attending a group of friends (54.9%) while treatment with typical antipsychotics was associated with poorer social functioning, with occasional interactions with same age people (63.9%).

## ANALYSIS OF CORRELATIONS BETWEEN THE VARIABLES STUDIED

I analyzed for the entire group (the group consisting of all enrolled subjects) the correlations between values of several variables pairs, namely: CGI-S in the first episode with CGI-S at 3 years; premorbid CGAS with the first episode CGAS; premorbid CGAS with CGAS at 3 years; CGAS the first episode with CGAS at 3 years; PQ-LES-Q score after the first episode with PQ-LES-Q score at 3 years.

I made this correlation analysis in order to observe: 1. If the forms of disease with more severe symptoms during the first episode are correlated with the persistence of severe symptoms, i.e. a more severe evolution (first pair of variables); 2. If the overall premorbid functioning is correlated with global functioning during the acute episode (second pair of variables); 3. If the overall premorbid functioning correlates with long-term global functioning, i.e. after 3 years in our study (third pair of variables); 4. If the overall functioning during the first episode is correlated with long-term global functioning, i.e. after 3 years in our study (fourth pair of variables); 5. If the score for quality of life achieved after the first episode is correlated with the same score obtained after three years of development (fifth pair of variables).

Applying the correlation coefficient  $r$  of Pearson we obtained results showing that: *the first episode scores were higher than their pairs obtained from 3 years of evolution* (CGI-S analysis); *a better long-term prognosis considering global functioning in patients with better global functioning in premorbid period and the overall functioning of the patient in the first episode does not correlate with its overall functioning at 3 years of evolution* (CGAS analysis); *patients with a better quality of life score after the first psychotic episode will have a better score after three years of evolution* (i.e. the values obtained at the scale quality of life after first psychotic episode are correlated with those obtained at three years from onset).

These results were confirmed by Student's  $t$  test. To check the results obtained with the correlation coefficient ( $r$ ) of Pearson and Student's  $t$  test, I applied nonparametric tests, which gave concordant results.

Therefore, we obtained statistically significant correlations for all tests applied, confirming empirical observations about this group of antipsychotics.

## CONCLUSIONS

1. Patients receiving atypical antipsychotics had fewer hospital admissions and totaled fewer days of hospitalization during the study .

2. Patients receiving atypical antipsychotics have after 3 years of evolution: a. an average of the scores of clinical severity (CGI-S to 3 years) less than those receiving typical antipsychotics (group 2), b. a global functioning better than those in group 2, c. an obviously better quality of life than those in group 2, and d. a better social functioning.

3. In terms of remission's duration the treatment with atypical antipsychotics was vastly superior to the treatment with typical antipsychotics and the need to change therapy occurred less frequently and at a much lower percentage of cases.

4. Adherence to treatment was significantly ( $p < 0.0001$ ) higher in patients treated with atypical antipsychotics, especially because the side effects were much reduced - especially the extrapyramidal (except weight gain).

5. Treatment with atypical antipsychotics was associated with stopping school for less than three months, while treatment with typical antipsychotics was associated with stopping school for a period of more than one school year, thus repeating at least one school year for medical reasons. Also, the drop out rate was much lower after a period of 3 years development in the first group.

There were significant differences between the two groups also in terms of school integration after three years from the onset of psychosis, *treatment with atypical antipsychotics correlates with the graduation of high school or vocational schools*, with disruption for less than a year without losing an academic year while *treatment with typical antipsychotics was*

*associated with maintenance in the community but with breaks for more than a year. School dropout was more common in patients treated with typical antipsychotics.*

In terms of social functioning, *treatment with atypical antipsychotics was associated with better social functioning at 3 years*, majority of patients having a group of friends which they attended (54.9%) whilst treatment with *typical antipsychotics was associated with a worse social functioning*, with occasional interactions with people in the same age group (63.9%), with  $p < 0.0001$ .

There were no significant correlations between scores on scales of self-assessment of quality of life at 3 years of evolution (PQ-LES-Q) and socioeconomic status, nor between these scores and family environment, but there were correlations between scores on scales assessing the quality of life and type of treatment, treatment with atypical antipsychotics leading to better scores. This shows that antipsychotic treatment significantly affected in the long term the quality of life in patients with psychoses, while other factors such as socioeconomic status and family environment statistically did not significantly affect the quality of life, although we would have expected them to be at least as important. This is an additional argument for the importance of choosing an appropriate pharmacological therapy in psychoses.

Interruption of school (temporary or permanent), impaired school performance and relationships with age group are issues that precede and accompany the disorder and

significantly affect the whole life of the child or adolescent with psychosis. I believe that remaining in the community, school graduation, and school performance can be objective long term indicators, both for assessing quality of life and for evaluating treatment efficacy in this age group. Other objective, easy to quantify “treatment performance” indicators could be the number of days of hospitalization, the number of days / months / years of school stopping.

This thesis supports choosing atypical antipsychotics as a more effective and better tolerated treatment of psychoses with childhood or adolescence onset. Even if it appears to be more expensive in the short term, it will be less expensive in the long term ensuring a superior social, scholar and later professional integration together with a better quality of life.

Treatment with atypical antipsychotics, although it is apparently more expensive in the short term will be less expensive in the long term because it provides fewer relapses and a better social, school and vocational reintegration as well as a better quality of life.

Psychosis with onset in childhood or adolescence are severe disorders, devastating, with chronic evolution. Both schizophrenia and affective psychoses can be controlled but not cured. However, the atypical antipsychotics profoundly changed the outcome of these patients and professional attitude. Although treatment and de-stigmatization issues are not fully resolved, we can speak today of recovery, rehabilitation and socio-professional integration in patients with psychosis

## BIBLIOGRAFIE/BIBLIOGRAPHY

1. American Psychiatric Association. (1980)- The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 3<sup>rd</sup> ed., Washington, DC. American Psychiatric Publishing, Inc
2. American Psychiatric Association.(1987)- The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 3<sup>rd</sup> ed. Revised, Washington, DC. American Psychiatric Publishing, Inc.
3. American Psychiatric Association. (1994) - The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4<sup>th</sup> ed., Washington, DC. American Psychiatric Publishing, Inc.
4. American Psychiatric Association (2001) The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup>-ed., text rev.), DC. American Psychiatric Publishing, Inc.
5. Baroni A, Lunsford J, Luckenbaugh D, Towbin K, Leibenluft E. (2009) Practitioner Review: The assessment of bipolar disorder in children and adolescents Journal of Child Psychology and Psychiatry 50:3, pp 203–215.
6. Davies LM, Lewis S, Jones PB, (2007) et al. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomized controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. Br J Psychiatry; 191:14–22.

7. Davis JM, Chen N, Glick ID. (2003) A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*; 60:553–564.
8. Hirschfeld RM (2001): Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis. *Journal of Clinical Psychiatry* 62 (suppl 14): 5–9
9. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, (2007). et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry*; 64: 633–647.
10. Lewis S, Lieberman J. (2008) CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry*; 192:161–163.
11. Lieberman JA. (2007) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 68:e04.
12. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, (2005) et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.*, 353:1209-1223.
13. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. (2006) *Textbook of Schizophrenia*. The American Psychiatric Publishing.
14. McClellan, J. Diagnostic Interviews, in J Weiner and M. Dulcan (ed) (2004) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, Third Edition* American Psychiatric Publishing, Inc. Arlington, Va.
15. McClellan JM, (Released: 09/18/2009) Use of Antipsychotic Medication in Children and Adolescents. From MedscapeCME Psychiatry & Mental Health. CME/CE
16. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. CATIE (2006) Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163(4): 600–10.
17. McGorry. (2008) Met and unmet need in youth mental health. *J Mental Health*, 17(6):618–628.
18. McGorry PD, Killackey E, and Yung AR. (2008) Early intervention in psychosis: Concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry* 7:148–156.
19. McGorry P D, Yung AR, and Phillips LJ. (2003) The ‘close-in’ or ultra high risk model: A seif and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 29:771–790.
20. Meltzer H, Bobo W. (2006) Interpreting the efficacy findings in the CATIE study: what the clinician should know. *CNS Spectrums*; 11(Suppl. 7):14–24.
21. Mueser KT, Meyer P S, Penn DL, Clancy R, Clancy DM, and Salyers M P. (2006) The Illness Management and Recovery Program: Rationale, Development, and Preliminary Findings. *Schizophr Bull*, October 1; 32(suppl\_1): S32 - S43.
22. Percudani M, Barbui C and Tansella M (2004): Effect of Second-Generation Antipsychotics on Employment and Productivity in Individuals with Schizophrenia: An Economic Perspective. *Pharmacoeconomics*, vol. 22, issue 11, pages 701-718.
23. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delperto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA (2008): Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) Study. *Am J Psychiatry*; 165:1420.
24. Stahl SM. (2008) *Stahl’s Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 247-453.
25. Stimmel G (2004): The Economic Burden of Bipolar Disorder, *PSYCHIATRIC SERVICES*. <http://ps.psychiatryonline.org>, Vol. 55 No. 2.
26. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. (2008) World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*; 100:20–38.
27. Tandon R, Carpenter WT, Davis JM. (2007) First- and second-generation antipsychotics: Learning from CUtLASS and CATIE. *Arch Gen Psychiatry*; 64:977–978.
28. Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. (2006) Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health*; 9(2):77-89.