

## Şizofreni ve Bipolar Bozukluk Tedavisinde Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotikler

### Long Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder

Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN<sup>1</sup> , Yağmur KIR<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Sinirbilim Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

#### ÖZ

Şizofreni ve bipolar bozukluk (BB) yeti yitimine neden olan, ekonomik ve toplumsal etkileri olan psikiyatrik rahatsızlıklardır. Hem şizofrenide hem de BB'de tedavi uyumsuzluğu klinisyenlerin karşılaştığı önemli sorunlardan biridir. Tedavi uyumunun bozuk olması nüks ve işlevsellikte bozulmayla ilişkilidir. Uzun etkili enjektabl antipsikotiklerle (UEEA) tedavi uyumu artmakta, aynı ilacın eşdeğer oral formunu kullananlara göre nüks süreleri uzamakta, hastaneye yatış hızları düşmektedir. Şizofreni idame tedavisinde UEEA kullanımı aynı zamanda düşük mortalite hızı, bakım veren yükünde azalma, hasta memnuniyetinde artmayla ilişkili bulunmuştur. UEEA'lar oral formlarına göre maliyet-etkilidir. UEEA'nın, ilk atak şizofreni ve BB'de kullanımıyla ilgili veriler görece kısıtlıdır. İlk atak şizofrenide UEEA kullanımına yönelik çalışmaların sonuçları,

UEEA'nın oral antipsikotiklere göre nüks ve yeniden hastaneye yatışların önlenmesi konusunda avantajlı olduğunu göstermektedir. BB'de, UEEA kullanımı ile hastaneye yatış hızında ve manik nöbetlerin sıklığında azalma olduğu gösterilmiş, ancak depresif nöbetleri engellemede manik nöbetler üzerine olduğu kadar etkili bulunmamıştır. Şizofreni idame tedavisinde UEEA kullanımını destekleyen çok sayıda çalışma olmakla birlikte ilk atak şizofrenide ve BB'de UEEA kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu yazıda şizofreni, ilk atak şizofreni ve BB'de UEEA kullanımıyla ilgili çalışmalar gözden geçirilmiş ve UEEA'ların tedavideki yeri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar bozukluk, ilk atak şizofreni, şizofreni, uzun etkili antipsikotik, depo antipsikotik

#### ABSTRACT

Schizophrenia and bipolar disorder (BD) are psychiatric disorders with economic, social effects that cause disability. Treatment non-compliance is one of the major problems faced by clinicians in both schizophrenia and BD. Treatment non-compliance is associated with recurrence and impaired functionality. Treatment compliance increases with long-acting injectable antipsychotics (LAIAs) and recurrence times are prolonged, hospitalization rates decrease compared to those who use an equivalent oral form of the same drug. The use of LAIAs in the maintenance treatment of schizophrenia has also been associated with a low mortality rate, decrease in caregiver burden, and increase in patient satisfaction. Studies show that LAIAs are cost-effective compared to their oral forms. Data on the use of LAIAs in first-episode schizophrenia and BD are relatively limited. The results of studies on the use of LAIAs

in patients with first-episode schizophrenia indicate that LAIAs are advantageous in preventing relapse and re-hospitalization compared to oral antipsychotics. In BD, with the use of LAIA, the rate of hospitalization due to mood episodes and the frequency of manic episodes have been decreased. LAIAs have not been found to be as effective in preventing depressive episodes in BD as manic episodes. Although there are many studies supporting the use of LAIAs in maintenance treatment of schizophrenia, more studies are needed on the use of LAIA in first-episode schizophrenia and BD. In this article, studies on the use of LAIAs in schizophrenia, first episode schizophrenia and BD are reviewed and the place of LAIAs in treatment were discussed.

**Keywords:** Bipolar disorder, first episode schizophrenia, schizophrenia, long acting injectable antipsychotics, depot antipsychotics

**Cite this article as:** Devrimci Özgüven H, Kır Y. Şizofreni ve Bipolar Bozukluk Tedavisinde Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotikler. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:(Ek 1):47-52.

## UZUN ETKİLİ ENJEKTABL ANTİPSİKOTİKLERİN TARİHÇESİ

Antipsikotiklerin tarihçesi 1952'de klorpromazinin keşfiyle başlar. Klorpromazin ve daha sonra geliştirilen antipsikotiklerin kullanımı psikotik bozuklukların, özellikle de şizofreninin tedavisinde önemli bir dönüm noktası olsa da şizofreni; hastalar, bakım verenler ve toplum için önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Şizofrenide tedavisiz geçen süre ve nüksler kötü gidişle ilişkilidir (1, 2); psikotik nükslerin

önemli sebeplerinden biri ise tedaviye uyumsuzluktur. Nitekim Mullins ve ark'nın çalışması bir yıllık tedavi sürecinde hastaların %90,4'ünün oral antipsikotik tedaviyi bıraktığına işaret etmektedir (3). Şizofrenide nükslerin önlenmesi ve tedaviye uyumun artırılması açısından uzun etkili enjektabl antipsikotiklerin (UEEA) kullanılması gündeme gelmiş; bu ilaçlarla daha sabit plazma seviyelerine ulaşmak da hedeflenmiştir.

İlk UEEA 1966 yılında üretilen flufenazin dekanooattır. Bundan yaklaşık on sekiz ay sonra flufenazin dekanooat piyasaya sürülmüştür (4). Bu ilaçların şizofreni hastalarında kullanımına yönelik ilk veriler İngiltere'den gelmiştir. Denham ve Adamson, şizofreni hastalarında oral flufenazinden, flufenazin dekanooat ve flufenazin dekanooata geçildiğinde hastaneye başvuru hızlarında ve hastaneye yatış sürelerinde azalma bildirmişlerdir (5). Daha sonra flupentiksol dekanooat geliştirilmiş ve bununla yürütülen çalışmanın sonuçları da benzer olmuştur (6). Birinci kuşak (BK) antipsikotiklerin (BKAP) UEEA formunda olanları psikiyatri hastanelerinin boşalmasına katkı sağlamış, bu formların kullanımı hastaların ayakta tedavisini kolaylaştırmıştır.

2000'li yıllarda ikinci kuşak (İK) antipsikotiklerin (İKAP) kullanımının yaygınlaşması BK-UEEA'lara ilgiyi azaltmıştır (7). İKAP'larda ekstrapiramidal yan etkilerin BKAP'lara göre daha az ortaya çıkması; klozapin ve diğer İKAP'ların şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar üzerinde etkili olduğu görüşü (8), İKAP'ların öne çıkmasında etkili olmuştur. Oral İKAP'larda tedavi uyumu oral BKAP'lara göre daha iyi olmakla birlikte, tedaviye uyumsuzluk önemli bir sorun olmayı sürdürmüştür (9).

İKAP'lar içinde uzun etkili (UE) formu üretilen ilk ajan risperidon olmuştur. Risperidonun kas içi formları (25 mg, 37,5 mg ve 50 mg) Birleşik Krallık'ta oral antipsikotiklerle belirtileri kontrol altına alınmış hastaların idame tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır (10). Ardından altı adet daha İK-UEEA kullanım onayı almıştır: olanzapin pamoat, paliperidon palmitat bir aylık (PP1A), aripiprazol monohidrat, paliperidon palmitat üç aylık (PP3A) ve aripiprazol lauroksil.

## ŞİZOFRENİDE UZUN ETKİLİ ENJEKTABL ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

Şizofreni, hastaya ve bakım verene önemli ölçüde yük getiren; toplumsal ve ekonomik etkileri olan bir hastalıktır (11). Şizofrenide nöksler; intihar, saldırgan davranışlar, nörotoksinite, sık hastaneye yatış ve düşük yaşam kalitesiyle ilişkilidir (12). Şizofrenide tedaviyi bırakmayla nöks riski artmaktadır. Alvarez-Jimenez ve ark. tedaviyi bırakma ile nöks riskinin 4 kat arttığını belirtirken (13), Morken ve ark., 10,3 kat gibi bir risk artışı olduğunu bildirmektedir (14). CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) çalışmasının sonuçları 18 aylık süreçte hastaların %74'ünün tedaviyi bıraktığına işaret etmektedir (15). Oysa antipsikotik tedaviye devam etmenin şizofreninin sonlanımında olumlu bir etkiye sahip olduğuna dair çok sayıda tutarlı kanıt vardır (16-18). Tiihonen ve ark.'nın 20 yıllık izlem çalışması düzenli antipsikotik kullanan hastalarda yeniden hastaneye yatış ve ölüm hızlarının, tedaviye devam etmeyenlere göre daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Tedaviye devam etmeyen şizofreni hastalarında ölüm riski, düzenli antipsikotik kullanan hastalara göre %174- %214 daha yüksek bulunmuştur (17). Şizofreni hastalarında yalnızca tedaviyi bırakma değil, önerilen dozdan daha düşük doz ilaç kullanımı ya da aralıklı ilaç kullanımı da çok sıktır. Weiden ve ark., 4325 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi sürecindeki boşlukların da nöks ve buna bağlı hastaneye yatış riskini artırdığını göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, tedavide bir yılda 1-10 günlük boşluk hastaneye yatış riskini 1,98 kat, 11-30 günlük boşluk 2,86 kat, 30 günden fazla boşluk ise 3,96 kat artırmaktadır (19).

Birçok çalışmada UEEA'larda nöks riski oral antipsikotiklere göre daha düşük bulunmuştur. Oral risperidon ile UEE-risperidonun karşılaştırıldığı, ilk atağını geçirmiş 50 hastada iki yıl boyunca yürütülen bir çalışmada, 1. ve 2. yılın sonunda UEE-risperidonda tedavi uyumu daha yüksek ve nöks hızları daha düşük bulunmuştur (20). Finlandiya'da yürütülen bir kohort çalışmasında, taburculuk sonrası 30 gün ve üzerinde tedaviye devam eden 1182 şizofreni hastasında, UEEA kullananlarda, aynı ilacın eşdeğer oral formunu kullananlara göre hastaneye yatış hızlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (21). 29823 hastada yürütülen prospektif bir çalışmada,

klozapin ve UEEA'ların şizofrenide nöksleri engellemede daha yüksek başarıya sahip olduğu, UEEA'larda eşdeğer oral dozlara göre yeniden hastaneye yatış hızının %20-30 daha düşük olduğu gösterilmiştir (22). Kishimoto ve ark. ise 42 çalışmadan oluşan bir meta-analizde UEEA'ların birim zamanda hastaneye yatış sayısını azaltmada oral antipsikotiklere üstün olduğunu, ancak yatış riskini azaltmadığını bildirmişlerdir (23). Kullanılan antipsikotüğün yarı ömrü ne kadar uzun olursa, hasta ilacı bıraktıktan sonra nöks o kadar uzun süre korunmaktadır. Oral paliperidon ile PP1A ve PP3A'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada; oral paliperidon kesildikten ortalama 58 gün, PP1A kesildikten ortalama 172 gün ve PP3A kesildikten 395 gün sonra nöks izlenmiştir (24). Bu araştırmacılar, UEEA'ların, hastalar tedaviyi bıraktığında nöks zamanında oral eşdeğerlere göre önemli gecikme sağlayabildiğine ve bunun idame antipsikotik tedavideki kesintilerin öngörülemez olduğu şizofrenide riski azaltmada dikkate alınması gerektiğine vurgu yapmaktadır. Dolayısıyla UEEA'lar, tedavi uyumsuzluğu söz konusu olduğunda nöksleri geciktirmede avantajlı gibi görünmektedir.

Şizofrenide farklı kohort çalışmalarında, düzenli antipsikotik kullanımının daha düşük mortalite ve intihar riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (25-27). 29823 şizofreni hastası ile yürütülen bir kohort çalışmasında, 2006-2013 yılları arasında hastaların ölüm nedenleri ve antipsikotik kullanım durumları incelenmiştir (28). Ortalama 5,7 yıllık izlemde 2515 hasta (%8,4) ölmüştür. Kontrollerle (N=21492) karşılaştırıldığında, en yüksek genel mortalite, antipsikotik maruziyeti olmayan hastalarda gözlenmiştir. En düşük mortalite hızı ise İK-UEEA kullanan hastalarda saptanmış, bunu BK-UEEA kullanan hastalar izlemiştir. İK-UEEA kullanımında mortalitenin, aynı ilacın oral eşdeğer dozunun kullanımına göre %33 daha düşük olduğu bildirilmiştir. En düşük mortalite hızı ise PP1A kullananlarda izlenmiştir. Antipsikotik dozlarının mortaliteye etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada yıllık düzenli antipsikotik kullanımının şizofreni hastalarında mortalite riskinde azalmaya ilişkili olduğu; ancak 1500 mg/gün ve üzeri klorpromazine eşdeğer dozda BKAP kullanımının mortalite riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (29). İsveç'te yürütülen geniş tabanlı bir kohort çalışmasının sonuçları ise şizofreni hastalarının genel topluma kıyasla daha yüksek mortalite hızına sahip olduğuna, bu hızın tedavi almayan ilk atak hastalarda daha yüksek olduğuna vurgu yapmakta, yüksek doz antipsikotik kullanımının kardiyovasküler nedenli mortalite riskinde artışa neden olduğuna da dikkat çekmektedir (30).

Şizofreni hastalarında oral tedaviden İK-UEEA'lara geçiş bakım veren yükünü de azaltıyor gibi görünmektedir. Han ve ark. oral tedaviden UEE-risperidona geçişle beraber hastanın tedavi uyumunun ve hasta, bakım veren memnuniyetinin arttığını bildirmişlerdir (31). Gopal ve ark. oral paliperidondan, PP1A ve PP3A'ya geçişle birlikte, bakım verenin bakıma harcadığı sürede azalma ve boş zamanında artış olduğunu göstermişlerdir (32). İK-UEEA'lar bakım verenin yükünü azaltmanın yanı sıra, daha yüksek hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesinde artışa da ilişkilendirilmiştir (33).

UEEA'ların klinik belirtiler, işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerine etkileri daha çok İKAP'lar üzerinden araştırılmıştır. Pietrini ve ark.'nın İK-UEEA'lar ile bunların oral formülasyonlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, İK-UEEA'lar daha düşük PANSS puanları, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeklerinde daha iyi puanlar ve günlük yaşamın hemen tüm alanlarında daha iyi işlevsellikle ilişkilendirilmiştir (34). Oral tedaviden UEE-risperidona geçilen 182 şizofreni hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, UEE-risperidon tedavisine geçiş sonrasında hastalık şiddeti, hasta işlevselliği, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti ile ilgili parametrelerde altı ay sonunda önemli iyileşmeler olduğu gözlenmiştir (35). Gözlemsel çalışmalarda da UEE-risperidonun kullanımıyla PANSS toplam ve alt ölçek puanlarında iyileşme, yaşam kalitesinde artış olduğu vurgulanmaktadır (36-38). PALMflex (Şizofrenide Paliperidon Palmitat Esnek Dozajı) çalışması, ileriye dönük, çok merkezli, açık etiketli, altı aylık bir Faz IIIb girişimsel çalışma olup, hastalığın akut döneminde olmayan, ancak

semptomatik olan 231 şizofreni hastasında önceki tedavinin başarısızlığı nedeniyle PP1A'ya geçişin değerlendirildiği bir çalışmadır. Çalışmanın sonuçları, PP1A'ya geçiş sonrasında hastaların üçte ikisinin PANSS toplam puanında %30 ve üzerinde düzelmeye geldiğine; bunun yanı sıra belirti şiddetinde azalma, öznel iyilik halinde artış, tedavi memnuniyeti ve işlevsellikte düzelmeye işaret etmektedir (39).

UEE-olanzapin ile ilgili daha az veri mevcuttur. Oral ve UEE-olanzapinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, iki yıllık bir izlem çalışmasında olanzapinin her iki formunun da hastaların bazal durumlarına göre işlevselliklerinde iyileşme sağladığı ve aralarında anlamlı fark izlenmediğine vurgu yapılmaktadır (40). UEE-olanzapin ile yürütülen çok merkezli bir çalışmanın sonuçları ise UEE-olanzapin kullanımıyla PANSS toplam ve alt ölçek puanlarında önemli bir değişiklik olmadığını, ancak öncesinde depo antipsikotik kullanımı olan hastalarda UEE-olanzapine hasta memnuniyetinin arttığını bildirmektedir (41).

UEE-aripirazol ile yürütülen çalışma sonuçları da diğer İK-UEEA'larda olduğu gibi klinik belirtilerde düzelmeye, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ve işlevsellikte artışa işaret etmektedir (42). İlaç endüstrisi destekli bir çalışmanın sonuçları, özellikle 35 yaş altındaki hastalarda UE-aripirazolün sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeye sağladığını ve paliperidon palmitattan daha iyi klinik sonuç sağladığını bildirmektedir (43).

UEEA'lar ile tedavi, oral antipsikotikler ile tedaviden daha maliyetli görülmeyle birlikte, UEEA kullanımıyla hastaneye yatış ve sağlık hizmetlerine başvuruda azalma olması, maliyeti oral antipsikotiklere göre önemli ölçüde düşürmektedir (44). Wu ve ark. UEEA kullanımının; relaps sıklığında azalma sağlayarak ve hastaların sosyal olarak daha iyi olmasına, bir işi daha az devamsızlıkla sürdürmesine olanak tanıyarak şizofreninin dolaylı maliyetlerinde önemli ölçüde azalma sağlayabileceğine dikkat çekmişlerdir (45). Offord ve ark. UEEA'ların şizofreni tedavisinde daha erken dönemde kullanılmaya başlanması ile yatan hasta sağlık hizmeti maliyetinde önemli düşüş sağlandığını bildirmektedir (46). Achilla ve McCrone, UEEA kullanımının maliyeti ile ilgili 28 araştırmanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında şu sonuçları paylaşmışlardır: UEE-risperidon, oral antipsikotiklere ve diğer UEEA'lara göre daha maliyet-etkindir; ancak, bir Slovenya ve bir Amerika merkezli çalışmanın sonuçları oral veya UEE-olanzapinin, UEE-risperidondan daha maliyet-etkin olduğuna işaret etmektedir; PP1A, oral İKAP veya BK-UEE'larla karşılaştırıldığında en uygun maliyetli tedavidir (47). Finlandiya ulusal sağlık verileri baz alınarak yürütülen bir çalışmada da şizofreni hastalarında PP1A tedavisi UEE-olanzapin ve UEE-risperidon tedavilerine kıyasla daha düşük hastane yatış hızı, daha az acil servis başvurusu ve daha az relaps ile maliyet-etkin bulunmuştur (48). Şizofreni tedavisinde PP3A; PP1A, UEE-haloperidol, UEE-risperidon ve oral olanzapine göre daha düşük relaps, daha az hastane yatışı ve daha az acil servis başvurusuyla hem maliyet-etkinlik hem de maliyet-fayda analizlerinde avantaj sağlamıştır (49). Ülkemizde hastane yatışı ile doğan masraflara ilişkin maliyet ABD ve Avrupa ülkelerine göre düşüktür, ancak yine de hastaneye yatmanın maliyetini oluşturan tek şey hastane yatış masraflarından ibaret değildir ve bir hastanın hastaneye yatması hiçbir zaman istenmez, tercih edilmez.

UEEA kullanımının yukarıda değinilen avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da vardır. UEEA'larda doz titrasyonu yavaş ayarlanır ve plazma kararlı durum konsantrasyonuna daha uzun sürede ulaşılır. Bu dezavantaj en çok, hızlı doz titrasyonuna ihtiyaç duyulabilecek akut dönemde belirgindir (50). UEEA kullanımında, plazma kararlı durum konsantrasyonuna ulaşana kadar oral replasman gerekir ve bu durum doz titrasyonunu daha karmaşık duruma getirebilmektedir. Bu sorun UEE-paliperidon palmitatta yükleme dozu ile çözülmüştür (51). Ayrıca UEEA'larla ortaya çıkan yan etkiler, ilacın vücutta uzun süre kalması nedeniyle daha rahatsız edici ve riskli olabilir. Ayrıca UEEA'lar ile genellikle esnek doz ayarlamasının yapılamaması bunların bir başka dezavantajıdır.

## İLK ATAK ŞİZOFRENİDE UZUN ETKİLİ ENJEKTABL ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

İlk atak şizofreni hastalarının yaklaşık %80'i antipsikotik tedaviden sonra semptomatik remisyona girer ancak iki yıl içinde çoğu hastada, hastalığa yönelik içgörünün düşüklüğü ve tedaviye uyumsuzluk nedeniyle nüks izlenir (52). Beş yıllık bir gözlem çalışması, ilk atak şizofreni hastalarında tedavinin kesilmesinden sonra nüks riskinin, sürekli ilaç tedavisine kıyasla yaklaşık beş kat daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (53). İlaç kesilmesinin etkilerinin ele alındığı dört randomize kontrollü ve iki non-randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir sistematik gözden geçirmede tedaviye ara verilmesi önerilmemektedir (54). Oysa EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial) çalışmasının sonuçları, ilk atak şizofreni hastalarının %42'sinin hastalığın başlangıcından sonraki bir yıl içinde tedaviyi bıraktıklarını göstermektedir (55).

Herres ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışma, ilk atağını geçiren her dört şizofreni hastasından yalnızca birine psikiyatristleri tarafından UEEA seçeneğinin sunulduğunu, ama öneri yapılanların yarısının UEEA kullanmayı kabul ettiğini göstermiştir (56). Psikiyatristler şizofreninin erken dönemlerinde UEEA'ları daha az reçete etmelerini, hastaların kas içi uygulamaya yönelik isteksizliği veya genellikle UEEA'lara karşı olumsuz tutumu ile açıklama eğilimindedir. İngiltere'de klinisyenlerin UEEA'lara yönelik tutumlarının araştırıldığı bir çalışmada, katılımcıların %38'i ilk atak şizofrenide UEEA'ların kullanılmayacağını belirtmiştir (57). Oysaki çalışmalar UEEA'ların ilk atak şizofreni hastaları için etkili ve kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olduğuna işaret etmektedir.

50 ilk atak şizofreni hastasının iki yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, 22 UEE-risperidon kullanan hastayla 28 oral risperidon kullanan hastanın ilaç uyumu ve nüks hızları karşılaştırılmış, UEE-risperidon tedavisi alan grupta daha düşük nüks hızı ve daha yüksek ilaç uyumu izlenmiştir (20). Emsley ve ark., ilk atak şizofreni hastalarını UEE-risperidon tedavisi ile iki yıl izledikleri çalışmalarında, Şizofreni Çalışma Grubu'nun ölçütlerine göre hastaların %64'ünün remisyona girdiğini bildirmiştir (58). Schreiner ve ark., PP1A'nın şizofreninin erken döneminde nüksleri önlemede ve PANSS toplam puanındaki düzelmeye oral antipsikotiklere üstün olduğunu göstermiştir (59). Finlandiya ulusal veri tabanı esas alınarak yapılan 8719 ilk atak şizofreni hastasının dâhil edildiği 20 yıllık bir izlem çalışmanın sonuçları, UEEA'ların psikiyatrik nedenli hastane yatışlarını önlemede en etkin tedavi yöntemi olduğunu, ilk atak hastalarda yeniden yatışları önlemede UEE-flupentiksol, UEE-olanzapin ve UEE-perfenazinin öne çıktığını göstermiştir (60). Kanada'da 375 ilk atak şizofreni hastasının üç yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, hastaların %26,7'sine UEEA başlanmış ve UEEA başlanan hastalarda, başlangıçta hastalık şiddeti daha fazla ve işlevsellik düzeyleri daha düşük olmasına rağmen, takipte işlevsellikte anlamlı düzelmeye olduğu bildirilmiştir (61).

İlk atak şizofreni hastalarında UEEA'ların kullanımına yönelik çalışmaların sonuçları, tutarlı bir şekilde UEEA'ların nükslerin ve yeniden hastaneye yatışların önlenmesi konusunda oral antipsikotiklere göre avantajlı olduğunu göstermektedir; ancak daha uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır (62).

## BİPOLAR BOZUKLUKTA UZUN ETKİLİ ENJEKTABL ANTİPSİKOTİKLERİN KULLANIMI

Bipolar bozukluk (BB) duygudurumda dalgalanmalarla karakterize, yineleyici, kronik bir hastalıktır. BB, gençlerde engelliliğin önde gelen nedenlerinden birisidir. Yineleyen duygudurum nöbetleri daha zayıf bilişsel işlevler ve daha yüksek hastaneye yatış hızlarıyla ilişkilidir. BB'de intihar ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm hızları artmıştır (63). Hastalığın doğası gereği yineleyen duygudurum nöbetleri olumsuz

sonuçlara yol açar ve tedavide temel hedef akut nöbetin sağaltımı sağlandıktan sonra yeni duygudurum nöbetlerinin ortaya çıkışının engellenmesi olmalıdır (64).

Duygudurum nöbetlerinin tedavisinde ve önlenmesinde sıklıkla duygudurum dengeleyici (DD) ajanlara başvurulmaktadır, ancak antipsikotikler de akut atakların tedavisinde, atakların önlenmesinde etkilidir ve tedavi kılavuzlarında antipsikotiklerin kullanımına önemli ölçüde yer verilmektedir (65, 66).

BB'de tedavi uyumsuzluğu %40'lara ulaşabilmektedir ve nükslerin en önemli nedeni budur. Çalışmalar, UEEA'ların BB'de idame tedavisinde nüksleri engellemede kullanılabileceğine işaret etmektedir (67, 68). Finlandiya'da 18018 BB tanılı hasta üzerinde yürütülen bir kohort çalışmasının sonuçları, BB'de yeniden hastaneye yatışları önlemede etkili tedavinin lityum ve UEEA'lar olduğunu göstermiştir. UEEA'larla aynı ilacın oral formu karşılaştırıldığında, UEEA kullanan BB'lerde daha düşük hastane yatış hızı bildirilmiştir (69).

BB'de, BKAP'lar manik nöbet üzerine etkili olsalar da depresyonun kötüleşme riskini artırabilirler (67). Bu nedenle, BB tedavisinde antipsikotik kullanımında İKAP'lar ve İK-UEEA'lar üzerinde durulmaktadır. Wu ve ark., UEE-risperidon kullanan 752 ve BK-UEEA kullanan 3164 BB'li hastayı duygudurum nöbetlerinin nüksü ve hastane yatış hızları açısından karşılaştırmıştır. BK-UEEA kullananlarda herhangi bir duygudurum nöbeti nedeniyle hastaneye yatış hızı UEE-risperidon grubuna göre daha yüksek olmuş, ancak iki grup arasında tedaviyi bırakma hızları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (70).

Altı aylık, açık etiketli bir pilot çalışmada DD ve bir İKAP kullanan 49 BB tanılı hasta, DD'ye devam ederken mevcut İKAP'ın devamı veya UEE-risperidona geçilecek şekilde randomize edilmiştir; UE-risperidona geçilen grupta Klinik Global İzlem Ölçeği-Semptom Şiddeti (KGİ-SŞ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanlarında başlangıça göre önemli ölçüde azalma olduğu, oral İKAP kullanan grupta ise Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği toplam puanında azalma olduğu saptanmıştır (71). Macfadden ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, tedavisine UEE-risperidon eklenen BB-Tip I tanılı hastalarda nükslerin daha geç olduğu bildirilmiştir (72). Yine, Macfadden ve ark., son bir yıl içerisinde dörtten fazla duygudurum nöbeti olan hastaların mevcut tedavisine UEE-risperidon eklenmesiyle, hastaların %53,3'ünde remisyon sağlandığını, KGİ-SŞ, Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADÖ) ve YMDÖ puanlarında iyileşme izlendiğini bildirmiştir; UEE-risperidon BB'de belirtilerde düzelleme sağlamanın yanı sıra, nüksleri engellemede de etkili bulunmuştur (73). Quiroz ve ark.'nın çalışması, UEE-risperidon monoterapisinin manik nöbetleri engellemede etkili olduğunu ortaya koymuştur (74). Benzer şekilde, Vieta ve ark.'nın çalışması, UEE-risperidonun manik nöbetleri önlemede plaseboya üstün olmakla beraber, bu farkın depresif nöbetler için geçerli olmadığına işaret etmektedir (75). UEE-risperidon tedavisinin hastalar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği retrospektif bir kohort çalışmasında hastalar, UEE-risperidon ya da oral İKAP tedavisi alıp, tedavi uyumu olan ve olmayanlar şeklinde dört gruba ayrılıp bir yılın sonunda yeniden değerlendirilmiş; UEE-risperidon tedavisi alıp ilaç uyumu olan grupta hastane yatış hızlarının ve acil servis başvurularının azaldığı gösterilmiştir (76). UEE-risperidon, CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) tedavi kılavuzunda BB idame tedavisinde ikinci sıra ajan olarak önerilmekte, manik nüksleri engellemede yeterli kanıt bulunmakla beraber depresif nükslerin engellenmesi açısından yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir (77).

UEE-aripirazolün BB tedavisinde kullanımıyla ilgili veriler BB-Tip-I hastalarda yürütülen çalışmalara dayanmaktadır. Çift kör, plasebo kontrollü, 52 haftalık bir izlem çalışmasında BB-Tip-I hastalarda UEE-aripirazol monohidrat ve plasebo karşılaştırılmış, UEE-aripirazol monohidrat 400 mg alan grupta plaseboya kıyasla daha az manik nüks

bildirilmiş, depresif nüks açısından ise fark saptanmamıştır (78). BB-Tip-I hastalarda manik nöbet sonrası, aylık 400 mg idame tedavisinin belirtiler ve işlevsellik üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, UEE-aripirazol monohidratla YMDÖ puanlarında plaseboya kıyasla küçük bir değişiklik olduğu, Kısa İşlevsellik Değerlendirmesi Ölçeği puanında ise anlamlı değişiklik olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte MADÖ toplam puanında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (79). UEEA başlanan BB-Tip-I tanılı hastalarda hastaneye yatış risklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, UEE-aripirazol monohidrat hastaneye yatış hızı bakımından UEE-haloperidol ve UEE-risperidon'a üstün, UEE-flufenazin ve PP1A kullanan hastalarla ise benzer bulunmuştur (80).

Risperidon dışındaki İK-UEEA'ların BB tedavisindeki yeri ile ilgili veriler kısıtlıdır. BK-UEEA'lar ve risperidon dışındaki İK-UEEA'lar tedavi kılavuzlarında sürdürüm tedavisinde yer almamaktadır.

## SONUÇ

Şizofreni sürdürüm tedavisinde UEEA'lar belirtilerin azaltılması, tedavi uyumu, nüksleri engelleme, hastane yatış hızını azaltma açısından oral antipsikotiklere göre avantaj sağlamaktadır. Şizofrenide, herhangi bir antipsikotik tedavi mortalite hızını azaltır. Bu açıdan en düşük mortalite hızı ise İK-UEEA kullanan hastalarda saptanmıştır. UEEA'lar, hastaların her gün bir veya daha çok oral ilaç alması külfetini ortadan kaldırır, hastalar ve klinisyenler için iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkar. Ayrıca bakım veren yükünde azalmaya, hasta memnuniyetinde artışa da olanak sağlamaktadırlar ve maliyet-etkindirler. Ancak, ilk atak şizofreni ve BB'de UEEA kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - HDÖ, YK; Tasarım - HDÖ, YK; Denetleme - HDÖ, YK; Kaynaklar - HDÖ, YK; Material - (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - (-); Analiz ve/veya Yorum - HDÖ, YK; Literatür Taraması - HDÖ, YK; Yazıyı Yazan - HDÖ, YK; Eleştirel inceleme - HDÖ, YK.

**Çıkar Çatışması:** Bu yazının yazarları olarak çıkar çatışmamız olmadığını beyan ederiz.

**Finansal Destek:** Halise Devrimci Özgüven, Janssen ve Abdi-İbrahim Otsuka firmalarının toplantılarına konuşmacı olarak katılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Schizophrenia, 2nd ed. Newtown, PA.: Handbooks in Health Care Co.; 2011.
2. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2014;205:88-94. [Crossref]
3. Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2008;98:8-15. [Crossref]
4. Johnson DAW. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. Br J Psychiatry 2009;S195:S7-S12. [Crossref]
5. Denham J, Adamson L. The contribution of fluphenazine enanthate and decanoate in the prevention of readmission of schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1971;47:420-430. [Crossref]
6. Gottfries GC, Green L. Flupenthixol decanoate - in treatment of outpatients. Acta Psychiatr Scand Suppl 1974;225:15-24. [Crossref]
7. Crocq M-A. A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia. L'Encéphale 2015;41:84-92. [Crossref]
8. Marder SR. Facilitating compliance with antipsychotic medication. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 3:21-25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541334/
9. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? Am J Psychiatry 2002;159:103-108. [Crossref]
10. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2003;160:1125-1132. [Crossref]

11. Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:357–373. [\[Crossref\]](#)
12. Bozzatello P, Bellino S, Rocca P. Predictive Factors of Treatment Resistance in First Episode of Psychosis: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2019;10:67. [\[Crossref\]](#)
13. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 2012;139:116–128. [\[Crossref\]](#)
14. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8:32. [\[Crossref\]](#)
15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–1223. [\[Crossref\]](#)
16. Herold R, Szekeres G, Bitter I. Continuous maintenance antipsychotic treatment in schizophrenia. *Psychiatr Hung* 2017;32:296–306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29135443/>
17. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018;175:765–773. [\[Crossref\]](#)
18. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149–160. [\[Crossref\]](#)
19. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of hospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886–891. [\[Crossref\]](#)
20. Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh SY, Kim YW, Lee H, Yook KH. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1231–1235. [\[Crossref\]](#)
21. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603–609. [\[Crossref\]](#)
22. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686–693. [\[Crossref\]](#)
23. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, Correll CU. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: A meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 2018;44:603–619. [\[Crossref\]](#)
24. Weiden PJ, Kim E, Bermak J, Turkoz I, Gopal S, Berwaerts J. Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone. *J Clin Psychiatry* 2018;78:e813–e820. [\[Crossref\]](#)
25. Tiihonen J, Walhbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224. [\[Crossref\]](#)
26. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324–333. [\[Crossref\]](#)
27. Vanessa A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, Grignon S, Fleury M-J, Lesage A, Demers M-F, Roy M-A, Carrier J-D, Delorme A. Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:374–384. [\[Crossref\]](#)
28. Taipale H, Mittendorfer-Rutz EA, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enksson D, Levald A, Sermon J, Tanskanen A, Tiihonen J. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29, 823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;297:274–280. [\[Crossref\]](#)
29. Cullen BA, McGinty EE, Zhang Y, dosReis SC, Steinwachs DM, Guallar E, Daumit GL. Guideline-Concordant Antipsychotic Use and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1159–1168. [\[Crossref\]](#)
30. Torniaainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, Tiihonen J. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656–663. [\[Crossref\]](#)
31. Han C, Lee BH, Kim YK, Lee HJ, Kim SH, Kim L, Lee MS, Joe SH, Ham BJ, Jung IK. Satisfaction of patients and caregivers with long-acting injectable risperidone and oral atypical antipsychotics. *Prim Care Community Psychiatr* 2005;10:119–124. [\[Crossref\]](#)
32. Gopal S, Xu H, McQuarrie K, Savitz A, Isaac Nuamah I, Woodruff K, Mathews M. Caregiver burden in schizophrenia following paliperidone palmitate long acting injectables treatment: pooled analysis of two double-blind randomized phase three studies. *NPJ Schizophr* 2017;3:23. [\[Crossref\]](#)
33. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1171–1180. [\[Crossref\]](#)
34. Pietrini F, Spadafora M, Tatini L, Talamba GA, Andrisano C, Boncompagni G, Manetti M, Ricca V, Ballerini A. LAI versus oral: A case-control study on subjective experience of antipsychotic maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 2016;37:35–42. [\[Crossref\]](#)
35. Lloyd K, Latif MA, Simpson S, Shrestha KL. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:243–252. [\[Crossref\]](#)
36. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J, Povey M, Jacobs A, Zhao Z, Lam A. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) *Eur Psychiatry* 2009;24:287–296. [\[Crossref\]](#)
37. Macfadden W, DeSouza C, Crivera C, Kozma CM, Dirani RD, Mao L, Rodriguez SC. Assessment of effectiveness measures in patients with schizophrenia initiated on risperidone long-acting therapy: the SOURCE study results. *BMC Psychiatry* 2011;11:167. [\[Crossref\]](#)
38. Lambert T, Emmerson B, Hustig H, Ressler S, Jacobs A, Butcher B; e-STAR Research Group. Long acting risperidone in Australian patients with chronic schizophrenia: 24-month data from the e-STAR database. *BMC Psychiatry* 2012;12:25–32. [\[Crossref\]](#)
39. Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpiello B, Vidailhet P, Schreiner A. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;58:1–7. [\[Crossref\]](#)
40. Ascher-Svanum H, Novick D, Haro JM, Bertsch J, McDonnell D, Detke H. Long-term functional improvements in the 2-year treatment of schizophrenia outpatients with olanzapine long-acting injection. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1125–1131. [\[Crossref\]](#)
41. McDonnell DP, Landry J, Detke HC. Long-term safety and efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 6-year, multinational, single-arm, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:322–331. [\[Crossref\]](#)
42. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, Perry PP, Gara M, McQuade RD, Carson WH, Sanchez R. Aripiprazole once-monthly in the treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1254–1260. [\[Crossref\]](#)
43. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, Peters-Strickland T, Nylander AG, Hertel P, Andersen HS, Eramo A, Loze JY, Potkin SG. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498–504. [\[Crossref\]](#)
44. Lin J, Wong B, Offord S, Mirski D. Healthcare cost reductions associated with the use of LAI formulations of antipsychotic medications versus oral among patients with schizophrenia. *J Behav Health Serv Res* 2013;40:355–366. [\[Crossref\]](#)
45. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, Aggarwal J. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1122–1129. [\[Crossref\]](#)
46. Offord S, Wong B, Mirski D, Baker R, Lin J. Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *J Med Econ* 2013;16:231–239. [\[Crossref\]](#)
47. Achilla E, McCrone P. The cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review of economic evaluations. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:95–106. [\[Crossref\]](#)
48. Einarson TR, Pudas H, Zilbershtein R, Jensen R, Vicente C, Piwko C, Hemels MEH. Cost-effectiveness analysis of atypical long-acting antipsychotics for treating chronic schizophrenia in Finland. *J Med Econ* 2013;16:1096–1105. [\[Crossref\]](#)

49. Einarson TR, Bereza BG, Tedouri F, Van Impe K, Denee TR, Dries PJT. Cost-effectiveness of 3-month paliperidone therapy for chronic schizophrenia in the Netherlands. *J Med Econ* 2017;20:1187–1199. [Crossref]
50. Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2301–2317. [Crossref]
51. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:198–219. [Crossref]
52. Prikryl R, Kučerová HP, Vrzalová M, Češková E. Role of long-acting injectable second-generation antipsychotics in the treatment of first-episode schizophrenia: a clinical perspective. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:764769. [Crossref]
53. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241–247. [Crossref]
54. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;152:408–414. [Crossref]
55. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–1097. [Crossref]
56. Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, Leucht S, Kissling W. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:297–301. [Crossref]
57. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, McLoughlin S, Husain N, David AS. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* 2010;24:1473–1482. [Crossref]
58. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJH, Medori R, Rabinowitz J. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: A study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:325–331. [Crossref]
59. Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, Schronen J, Uçok A, Zink M, Janik A, Cherubin P, Lahaye M, Hargarter L. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;169:393–399. [Crossref]
60. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia—a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2018;44:1381–1387. [Crossref]
61. Medrano S, Abdel-Baki A, Stip E, Potvin S. Three-Year Naturalistic Study on Early Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics In First Episode Psychosis. *Psychopharmacol Bull* 2018;48:25–61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294417/>
62. Salgueiro M, Segarra R. Long-acting injectable second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a narrative review. *Int Clin Psychopharmacol* 2019;34:51–56. [Crossref]
63. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18008. [Crossref]
64. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, Valenti M, Aedo A, Vieta E. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;4:457–470. [Crossref]
65. Goodwi GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346–388. [Crossref]
66. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. British Psychological Society, Leicester (UK): 2018.
67. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2012;26:403–420. [Crossref]
68. Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry* 2014;68:227–235. [Crossref]
69. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, Tiihonen J. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2018;75:347–355. [Crossref]
70. Wu CS, Hsieh MH, Tang CH, Chang CJ. Comparative effectiveness of long-acting injectable risperidone vs. long-acting injectable first-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;197:1891–1195. [Crossref]
71. Yatham LN, Fallu A, Binder CE. A 6-month randomized open-label comparison of continuation of oral atypical antipsychotic therapy or switch to long acting injectable risperidone in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116 Suppl:50–56. [Crossref]
72. Macfadden W, Alphas L, J Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M, Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord* 2009;11:827–839. [Crossref]
73. Macfadden W, Adler CM, Turkoz I, Haskins JT, Turner N, Alphas L. Adjunctive long-acting risperidone in patients with bipolar disorder who relapse frequently and have active mood symptoms *BMC Psychiatry* 2011;11:171. [Crossref]
74. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:156–162. [Crossref]
75. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, Schreiner A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:825–835. [Crossref]
76. Chan HW, Huang CY, Feng WJ, Yen YC. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with bipolar I disorder: a 1-year retrospective cohort study. *J Affect Disord* 2016;205:360–364. [Crossref]
77. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, 9 Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97–170. [Crossref]
78. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, Perry P, Hertel P, Such P, Salzman PM, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH. Efficacy and Safety of Aripiprazole Once-Monthly in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Randomized Withdrawal Study. *J Clin Psychiatry* 2017;78:324–331. [Crossref]
79. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, Perry P, Hertel P, Such P, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH. Symptoms and functioning with aripiprazole once-monthly injection as maintenance treatment for bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2018;227:649–656. [Crossref]
80. Yan T, Greene M, Chang E, Touya M, Broder MS. Impact of initiating long-acting injectable antipsychotics on hospitalization in patients with bipolar I disorder. *J Comp Eff Res* 2018;7:1083–1093. [Crossref]