

Bipolar I Bozukluk Tanılı Yatan Hastalarda Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotik Tedavisine İlişkin Bir Ayna Görüntüsü Çalışması: Tedavi Devamlılığı ve Hastane Yatışı Üzerine Etkiler

A Mirror-image Study on Inpatients with Bipolar I Disorder Receiving Long-acting Injectable Antipsychotic Treatment: Impacts on Treatment Continuity and Hospitalization

İD Şükrü Alperen KORKMAZ¹, İD Şevval ÇINAR YORULMAZ², İD Zehra FENNI³, İD Meliřah SÖYLEN³, İD Nehir TAŞKIN⁴

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğı, Çanakkale, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çanakkale, Türkiye

⁴Defne Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğı, Hatay, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışma, hastanede yatış sırasında uzun etkili enjektabl (LAI) antipsikotik tedavisine başlanan bipolar I bozukluğu hastalarında bir yıllık gerçek dünya sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma, hastaneye yatış yüküne, tedavi sürekliliğine, bireysel yanıt farklılıklarına, LAI tedavisine devamlılığa ve tedavinin basitleştirilmesine odaklanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli, ayna görüntüsü çalışmasında, 48 hasta LAI başlangıcından önceki ve sonraki yıla ait klinik kayıtlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Birincil sonuç, toplam hastane yatış günündeki değışiklikti. İkincil sonuçlar arasında hastaneye yatış sayısı, yeniden yatışlar, 3., 6. ve 12. aylarda tedavi sürekliliğı, LAI'nin sürdürülmesi ve ilaç değışiklikleri yer almıştır. Uzun etkili enjektabl öncesi ve sonrası eşleştirilmiş sonuçlar, parametrik olmayan testler kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Takibi tam olarak tamamlanan hastalarda, ortalama hastaneye yatış sayısı LAI öncesi dönemden LAI sonrası döneme kadar istatistiksel olarak anlamlı bir değışiklik göstermedi ($p=0,975$); ortalama yatış süresi

de aynı şekilde değışmedi ($p=0,885$). Uzun etkili enjektabl öncesi en az bir kez hastaneye yatış geçiren hastalar arasında, hastaneye yatış sayısı $1,29\pm0,72$ 'den $0,71\pm0,85$ 'e düşmüştür ($p=0,016$). Tedavi sürekliliğı, -3. ay ile +3. ay arasında %68,8'den %95,8'e ($p=0,001$) ve ± 6 . ay döneminde %71,7'den %91,3'e ($p=0,022$) yükselmiştir; ancak ± 12 . ayda böyle bir artış gözlenmemiştir (%82,1'e karşı %84,6; $p=1,000$). Bireysel hastaneye yatış sonuçları heterojendi ve mevcut verilerde hastaların %52,4'ünde takip süresince ilaç sayısında azalma gözlendi.

Sonuç: Yatış sırasında LAI başlanması, erken tedavi sürekliliğinde iyileşmeyle ilişkiliydi; ancak bir yıllık hastaneye yatış yükünde genel bir azalmayla ilişkili değildi. Endeks hastaneye yatış rastgele bir zaman noktası olmadığı için, gözlemlenen yatış öncesi ve sonrası farkları yalnızca LAI tedavisine başlanmasına atfedilemez.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, uzun etkili enjektabl antipsikotikler, tedavi sürekliliğı, hastaneye yatış, ayna görüntüsü çalışması, yeniden hastaneye yatış.

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to evaluate one-year real-world outcomes in patients with bipolar I disorder who were initiated on long-acting injectable (LAI) antipsychotics during hospitalization, focusing on hospitalization burden, treatment continuity, individual response heterogeneity, LAI persistence, and treatment simplification.

Methods: In this retrospective, single-center, mirror-image study, 48 patients were evaluated using clinical records from the year before and after LAI initiation. The primary outcome was the change in total hospitalization days. Secondary outcomes included the number of hospitalizations, readmissions, treatment continuity at ± 3 , ± 6 , and ± 12 months, LAI maintenance, and medication changes. Paired pre- and post-LAI outcomes were analyzed using non-parametric tests.

Results: In patients with complete follow-up, the mean number of hospitalizations did not change significantly from the pre-LAI to post-LAI period ($p=0,975$), nor did the mean number of hospitalization days ($p=0,885$). Among patients with at least one pre-LAI hospitalization,

the number of hospitalizations decreased from 1.29 ± 0.72 to 0.71 ± 0.85 ($p=0.016$). Treatment continuity increased from 68.8% to 95.8% between -3 and +3 months ($p=0.001$) and from 71.7% to 91.3% during the ± 6 -month period ($p=0.022$); however, no such increase was observed at ± 12 months (82.1% vs. 84.6%; $p=1.000$). Individual hospitalization outcomes were heterogeneous, and 52.4% of patients with available data experienced a reduction in the number of medications during the follow-up.

Conclusion: Inpatient LAI initiation was associated with improved early treatment continuity but not with an overall reduction in one-year hospitalization burden. Because the index hospitalization was not a random time point, the observed pre- and post-differences cannot be attributed solely to LAI initiation.

Keywords: Bipolar disorder, long-acting injectable antipsychotics, treatment continuity, hospitalization, mirror-image study, rehospitalization.

Cite this article as: Korkmaz ŞA, Çınar Yorulmaz Ş, Fenni Z, Söylen M, Taşkın N. A Mirror-image Study on Inpatients with Bipolar I Disorder Receiving Long-acting Injectable Antipsychotic Treatment: Impacts on Treatment Continuity and Hospitalization. Arch Neuropsychiatry 2026;63:629–634. doi: 10.29399/npa.29504

Öne Çıkan Noktalar

- Tedavi sürekliliği endeks yatış sonrası erken dönemde yüksekti.
- LAI sonrası yatış sayısı ve yatış günü anlamlı azalmadı.
- LAI öncesi yatışı olanlarda LAI ile yatış sayısı azaldı.
- LAI ile antikolinerjik, benzodiazepin ve oral antipsikotik kullanımı azaldı.
- Hastaneye yatış sonuçları heterojendi ve LAI türüyle ilişkili değildi.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), işlevselliği önemli ölçüde etkileyen ve sıklıkla tedaviye uyum konusunda zorluklarla ilişkilendirilen tekrarlayan duygudurum ataklarıyla karakterize bir ruhsal hastalıktır (1,2). Bipolar bozukluk tanısı almış hastalar remisyona girmelerine rağmen, işlevsellik ve yaşam kalitesi açısından kalıcı sorunlar yaşamaya devam edebilirler. İlaçlara uyumun yetersiz olması da nüks olasılığını artırır ve bu durum uzun vadeli işlevsel iyileşmeyi engelleyebilir (1,3). Tedavinin kesintisiz sürdürülmesi, nüksleri ve hastaneye yatışları önlemede hayati önem taşır (2). Bununla birlikte, özellikle remisyona girdikten kısa bir süre sonra tedavi uyumunun bozulması, hastaneye yeniden yatış riskini artırır (3). Bu durumda, uzun etkili enjektabl (LAI) antipsikotikler, tedaviye uyumu desteklemek ve nüks riskini azaltmak açısından giderek daha önemli bir rol oynamaktadır (4,5).

Uzun etkili enjektabl antipsikotikler (LAI'ler), günlük oral ilaç alımının getirdiği zorlukları azaltarak, tedavi yönetimini kolaylaştırarak ve nüks riskini düşürerek tedaviye bağlılığı ve sürekliliği artırabilir (4,5). Bununla birlikte, BB'de LAI'lere ilişkin gerçek dünya kanıtları, şizofreni spektrum bozukluklarına kıyasla daha azdır (5,6). Ayna görüntüsü çalışmaları, gerçek dünya verilerini kullanmaları, belirli klinik gruplar açısından uygulanabilir olmaları, klinik sonuçların doğrudan değerlendirilmesine olanak sağlamaları ve tedaviye uyum gibi psikiyatride özgü sorunları doğru bir şekilde yansıtmaları nedeniyle özellikle yararlıdır (6).

Bipolar bozuklukta daha önce yapılan ayna görüntüsü çalışmalarında, genellikle LAI tedavisine başlandıktan sonra hastaneye yatış sayısında ve yatış günlerinde azalma bildirilmiştir (6-8); ancak bu çalışmalar öncelikle hastane yatış sonuçlarına odaklanmıştır. Akut psikiyatrik yatış sırasında LAI tedavisine başlanan klinik olarak farklı grup için kanıtlar daha sınırlıdır ve sonraki sonuçların hastalar arasında tek tip olup olmadığı ya da başlangıçtaki hastane yatış yüküne ve LAI tedavisine devam etme durumuna göre değişip değişmediği hâlâ belirsizdir. Ayrıca, endeks bir hastaneye yatış dönemi etrafındaki belgelenmiş tedavi sürekliliği, bireysel yanıt kalıpları ve ilaç sayısındaki değişiklikler, aynı gerçek dünya çerçevesi içinde nispeten sınırlı ilgi görmüştür. Bu nedenle, biz klinik açıdan önemli üç soruyu ele aldık: 1) yatarak LAI tedavisine başlanmasından sonraki bir yıl boyunca hastaneye yatış sıklığı ve toplam yatış gün sayısının farklılık gösterip göstermediği; 2) endeks hastaneye yatış dönemi civarında tedavi sürekliliğinin nasıl geliştiği; ve 3) hastaneye yatış sonuçlarının, başlangıçtaki hastaneye yatış yüküne ve sonraki LAI devamlılığına göre değişip değişmediği. Buna uygun olarak, bu çalışma, bipolar I bozukluğu olan hastalarda yatarak LAI tedavisine başlanmasının ardından bir yıllık gerçek dünya sonuçlarını, hastaneye yatış yükü, belgelenmiş tedavi sürekliliği, bireysel yanıt heterojenliği, LAI devamlılığı ve tedavinin sadeleştirilmesi dâhil olmak üzere değerlendirmeyi amaçlamıştır.

YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve örneklem

Bu retrospektif, tek merkezli, ayna görüntüsü çalışmasına, rutin klinik bakım sırasında tedaviyi yürüten psikiyatristler tarafından ICD-10 ölçütlerine göre bipolar I bozukluk tanısı konmuş hastalar dâhil edilmiştir. Tanısal durum, tıbbi kayıtlardan geriye dönük olarak belirlenmiş olup bu çalışma özelinde yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış herhangi bir tanı görüşmesi uygulanmamıştır. Yeni bir dönem (mani veya depresyon) nedeniyle hastaneye yatış sırasında bir LAI'ye başlanması "endeks yatış" olarak kabul edilmiştir. Bu yatıştan önceki ve sonraki bir yıla ait klinik kayıtlar geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu çalışma tam sayım örnekleme yaklaşımının kullanıldığı retrospektif bir çalışma olduğundan, önceden örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmamıştır. Nisan 2015 ile Aralık 2025 arasındaki çalışma döneminde uygunluk ölçütlerini karşılayan tüm hastalar dâhil edilmiştir ve nihai kohort 48 hastadan oluşmuştur.

Değişkenler

Yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durum ve birlikte yaşama durumu dâhil olmak üzere demografik bilgiler kaydedilmiştir. Klinik veriler hastalık süresi, toplam dönem sayısı, manik/hipomanik ve depresif dönem sayıları, tütün, alkol ve diğer maddeler dâhil madde kullanımı, tıbbi eş tanılar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, endeks yatış nedeni, psikotik veya karma özelliklerin varlığı, intihar girişimleri, daha önce LAI kullanımı ve endeks yatış süresini kapsamıştır.

Kaydedilen tedavi değişkenleri; başlanan LAI türü, taburculuk tedavisi, duygudurum düzenleyici kullanımı, LAI'ye ek olarak antipsikotikler ile antidepresan, benzodiazepin ve biperiden kullanımı içermiştir. Değerlendirilen izlem değişkenleri ise endeks yatıştan önceki ve sonraki bir yıldaki toplam yatış sayısı, toplam yatış günü, tedavi sürekliliği, LAI'nin sürdürülüp sürdürülmediği, LAI'nin kesilme zamanı, kesilme nedenleri, LAI değişiklikleri ve ilaç sayısındaki azalmadır.

Sonuç Değişkenleri

Birincil sonuç, endeks öncesi ve endeks sonrası 12 aylık dönemler arasında psikiyatrik hastanede geçirilen toplam gün sayısındaki değişikliklerdir. Endeks yatışı ve bu yatışın süresi bu hesaplamalara dâhil edilmemiştir. Bu nedenle LAI sonrası hastane yatış sıklığı ve toplam hastane yatışı gün sayısı, yalnızca endeks yatıştan taburculuk sonrasında gerçekleşen psikiyatrik yeniden yatışları yansıtmıştır. İkincil sonuçlar toplam hastane yatışı sayısını, en az bir yeniden yatışı, 3., 6. ve 12. aylardaki tedavi sürekliliğini, LAI'nin sürdürülmesini ve izlem sırasında LAI'de yapılan değişiklikleri içermiştir.

Endeks yatıştan önceki ve sonraki 3., 6. ve 12. aylardaki tedavi sürekliliği, tıbbi kayıtlardaki belgelere dayanarak değerlendirilmiştir. Her değerlendirme noktasında, kayıtlarda LAI veya oral bir ilaç olarak reçete edilmiş en az bir psikotrop ilacı içeren aktif bir farmakolojik tedavi rejimi bulunduğu belgelenmişse, hastalar tedavi alıyor olarak sınıflandırılmıştır. Kayıtlarda herhangi bir psikiyatrik farmakoterapi almadıkları belgelenmişse, tedavi almıyor olarak sınıflandırılmışlardır. Tedavi sürekliliği, özellikle başlanan LAI'nin devam ettirilmesini ifade eden LAI devamlılığından ayrı olarak değerlendirilmiştir. Tedavi durumu mevcut kayıtlardan belirlenemediğinde, gözlem eksik olarak kodlanmış ve ilgili zaman noktasına ait eşleştirilmiş analizden dışlanmıştır.

Endeks yatışı akut bir duygudurum dönemiyle tetiklendiği ve rastgele bir zaman noktasını temsil etmediği için, endeks öncesi ve sonrası tedavi sürekliliği dönemleri klinik açıdan eşdeğer kabul edilmemiştir. Buna göre, eşleştirilmiş öncesi/sonrası karşılaştırmalar LAI başlanmasının nedensel etkisine ilişkin tahminler olarak değil, endeks yatış çevresindeki tedavi durumu değişikliklerinin keşifsel betimlemeleri olarak ele alınmıştır.

Ek analizlerde, hastane yatışı sayısı ve toplam hastane yatışı gün sayısı için bireysel değişim puanları, LAI sonrası değerlerden LAI öncesi değerlerin çıkarılmasıyla hesaplanmıştır. Negatif değerler “azalmış”, tam olarak sıfır olan fark “değişmemiş” ve pozitif değerler “artmış” olarak sınıflandırılmış; önceden tanımlanmış herhangi bir tolerans aralığı kullanılmamıştır. Uzun etkili enjektabl (LAI) öncesi ve sonrası tedavi sürekliliğini değerlendirmek üzere ayrıca bir geçiş matrisi oluşturulmuştur. İlk 12 ay içinde LAI tedavisini kesen hastalar kesmeyenlerle karşılaştırılmış ve tam olarak 12. ayda tedaviyi kesenler “ilk 12 ay içinde tedaviyi kesen” gruba dâhil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 27.0 kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler dağılımlarına göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Uzun etkili enjektabl öncesi ve sonrası eşleştirilmiş sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıralar testi, ikili kategorik değişkenleri analiz etmek için ise McNemar testi kullanılmıştır. Uzun etkili enjektabl tedavisini sürdürme grupları arasındaki değişim farkları Mann-Whitney U testiyle incelenmiştir. 0,05’in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastane yatışı sonuçlarındaki bireysel farklılıkları incelemek amacıyla ek keşifsel analizler yapılmıştır. Hastaneye yatış sayısı ve yatış süresindeki değişiklikler azalmış, değişmemiş veya artmış olarak sınıflandırılmış ve LAI türüyle ilişkileri ki-kare testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Uzun etkili enjektabl sonrası ve öncesi değerler arasındaki fark olarak hesaplanan sürekli değişim puanları LAI türleri arasında Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırılmıştır. Klinik olarak eşdeğer olmayan endeks öncesi ve sonrası karşılaştırmalara dayanmaksızın endeks sonrası seyri değerlendirmek için, endeks sonrası üç değerlendirmenin tamamına ilişkin verileri eksiksiz olan katılımcılarda 3., 6. ve 12. aylardaki tedavi sürekliliği Cochran Q testiyle karşılaştırılmıştır. Endeks sonrası değerlendirmeler arasındaki farklılıklar incelenirken post-hoc karşılaştırmalar için Holm düzeltmeli kesin ikili McNemar testleri kullanılmıştır. Geçiş matrisleri tedavi sürekliliğindeki geçişleri özetlemiş; ilk 12 ay içinde LAI’nin kesilmesine ilişkin karşılaştırmalar ise alt grup büyüklüklerinin küçük olması nedeniyle keşifsel olarak değerlendirilmiştir. Tüm örnekleme yapılan duyarlılık analizlerinde, 12 aydan kısa izlemi olan hastaların LAI sonrası hastane yatışı sonuçları yıllıklandırılmıştır.

Temel eşleştirilmiş sonuçlar için etki büyüklükleri bildirilmiştir. Wilcoxon işaretli sıralar testiyle analiz edilen sürekli sonuçlar için eşleştirilmiş çiftler sıra-biseriyel korelasyonları (r_{rb}), McNemar testiyle analiz edilen ikili sonuçlar için ise mutlak eşleştirilmiş risk farkları (RD) hesaplanmıştır. Temel

eşleştirilmiş sonuçlara ilişkin %95 güven aralıkları, 10.000 parametrik olmayan bootstrap yeniden örnekleme kullanılarak tahmin edilmiştir.

BULGULAR

Örneklemin Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya uygunluk ölçütlerini karşılayan toplam 48 hasta dâhil edilmiştir. 12 aylık eksiksiz izlem verileri, eşleştirilmiş analiz için birincil kohortu oluşturan 43 hasta (%89,6) için mevcuttu. Yıllıklandırılmış duyarlılık analizlerine 48 hastanın tamamı dâhil edilmiştir. Ortalama yaş 38,1 $\pm$ 11,1 yıl (aralık: 18–67) olup, hastaların 29’u kadın (%60,4) ve 19’u erkekti (%39,6). Ortanca hastalık süresi 10 yıl [6–17], ortanca dönem sayısı ise 5 [3–7,75] idi. Hastaneye yatışın başlıca nedeni 37 hastada (%77,1) manik/hipomanik dönem, 11 hastada (%22,9) ise depresif dönemdi. 19 hastada (%39,6) psikotik belirtiler, 12 hastada (%25,0) karma belirtiler gözlenmiştir. 14 hastada (%29,2) intihar girişimi hastane yatışına katkıda bulunmuştur. Ayrıca 12 hastanın (%25,0) uzun etkili enjektabl (LAI) ilaç kullanım öyküsü vardı.

Endeks hastanede yatış süresi 19,0 $\pm$ 11,7 gündü (ortanca 16,5 [10,0–25,25]). Reçete edilen LAI’ler arasında paliperidon ve aripiprazol en sık kullanılanlardı ve her biri 16 hastaya (%33,3) uygulanmıştı. Risperidon dokuz hastada (%18,8), zuklopentiksol altı hastada (%12,5) ve haloperidol bir hastada (%2,1) kullanılmıştı.

Ayna Görüntüsü Hastaneye Yatış Sonuçları

Bir yıllık izlem verileri tam olan 43 hastada, endeks yatıştan önceki yıldaki ortalama hastane yatışı sayısı 0,63 $\pm$ 0,82, LAI sonrasında ise 0,65 $\pm$ 0,87 idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,975$; $r_{rb}=0,007$, %95 GA=-0,420 ile 0,431). Toplam hastane yatışı gün sayısı LAI öncesinde 7,07 $\pm$ 9,23 gün ve LAI sonrasında 7,74 $\pm$ 13,90 gündü; anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0,885$; $r_{rb}=-0,032$, %95 GA=-0,474 ile 0,406). Hem hastane yatışı sayısı hem de hastane yatışı gün sayısı için ortanca değerler her iki dönemde de sıfırdı (bkz. Tablo 1).

Uzun etkili enjektabl öncesi ve sonrası dönemlerde en az bir hastane yatışı oranı benzerdi. Yılda en az bir kez hastaneye yatırılan hastaların oranı LAI öncesinde %48,8 ve sonrasında %46,5 idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,000$; RD=-0,023, %95 GA=-0,233 ile 0,186).

Hastane yatışı sonuçlarındaki olası taban etkisini daha ayrıntılı incelemek için hastalar, LAI’ye başlanmasından önceki yılda hastane yatışı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uzun etkili enjektabl öncesinde en az bir hastane yatışı olanlarda ($n=21$) ortalama yatış sayısı 1,29 $\pm$ 0,72’den 0,71 $\pm$ 0,85’e düşmüştür ($p=0,016$; $r_{rb}=-0,650$, %95 GA=-1,000 ile -0,228); ortalama hastane yatışı gün sayısı ise 14,48 $\pm$ 8,15 günden

Tablo 1. Uzun etkili enjektabl öncesi ve sonrası bir yıllık klinik sonuçlar

Sonuç değişkenleri	LAI öncesi	LAI sonrası	p	Etki büyüklüğü (%95 GA)
Toplam hastane yatışı sayısı, ortalama $\pm$ SS	0,63 $\pm$ 0,82	0,65 $\pm$ 0,87	0,975	0,007 (-0,420 ile 0,431)
Toplam hastane yatışı sayısı, ortanca [CAA]	0 [0–1]	0 [0–1]		
Toplam yatış süresi, ortalama $\pm$ SS	7,07 $\pm$ 9,23	7,74 $\pm$ 13,90	0,885	-0,032 (-0,474 ile 0,406)
Toplam yatış süresi, ortanca [CAA]	0 [0–13,5]	0 [0–6,5]		
En az bir hastane yatışının varlığı, n (%)	21/43 (48,8)	20/43 (46,5)	1,000	-0,023 (-0,233 ile 0,186)
3. ayda tedavi sürekliliği, n (%)	33/48 (68,8)*	46/48 (95,8)	0,001	0,271 (0,146 ile 0,417)
6. ayda tedavi sürekliliği, n (%)	33/46 (71,7)*	42/46 (91,3)	0,022	0,196 (0,065 ile 0,348)
12. ayda tedavi sürekliliği, n (%)	32/39 (82,1)	33/39 (84,6)	1,000	0,026 (-0,128 ile 0,179)

Etki büyüklükleri, sürekli sonuçlar için eşleştirilmiş çiftlere ait sıra-biseriyel korelasyonlar (r_{rb}), ikili sonuçlar için ise eşleştirilmiş risk farkları (RD) olarak sunulmuştur. Pozitif değerler LAI sonrası değerlerin daha yüksek olduğunu göstermektedir. * LAI tedavisinin başlatılmasından önceki 3., 6. ve 12. ayları ifade eder. Hastane yatışlarının sayısı ve günlerine ilişkin analizler, bir yıllık izlem verileri tam olan 43 hasta için yürütülmüştür. Eksik veya bilinmeyen kayıtlar 12 aylık tedavi sürekliliği analizinden dışlanmıştır. GA: güven aralığı; LAI: uzun etkili enjektabl antipsikotik; RD: risk farkı; SS: standart sapma; CAA: çeyrekler arası aralık.

10,71±16,25 güne düşmüş, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,107$; $r_{rb}=-0,421$, %95 GA=-0,848 ile 0,074). Buna karşılık, daha önce hastaneye yatışı olmayanlarda ($n=22$) ortalama yatış sayısı $0,00\pm0,00$ 'dan $0,59\pm0,91$ 'e ($p=0,005$), ortalama hastane yatışı gün sayısı ise $0,00\pm0,00$ 'dan $4,91\pm10,86$ güne yükselmiştir ($p=0,012$).

12 aydan kısa izlemi olanların LAI sonrası hastane yatışı sonuçlarının yıllıklandırıldığı ve 48 hastanın tamamını içeren duyarlılık analizleri de benzer sonuçlar göstermiştir. Hastane yatışı sayısında (LAI öncesinde $0,69\pm0,88$ ve LAI sonrasında $0,61\pm0,85$; $p=0,646$) veya hastane yatışı gün sayısında (LAI öncesinde $7,83\pm10,00$ ve LAI sonrasında $7,16\pm13,33$; $p=0,459$) anlamlı bir değişiklik yoktu.

Bireysel Düzeyde Hastaneye Yatış Yükündeki Değişiklikler

Ortalama yatış süresi anlamlı bir değişiklik göstermemekle birlikte, bireysel sonuçlar farklılık göstermiştir. Toplam hastane yatışı sayısı 12 hastada (%27,9) azalmış, 19 hastada (%44,2) değişmemiş ve 12 hastada (%27,9) artmıştır. Benzer şekilde, toplam hastane yatışı gün sayısı 13 hastada (%30,2) azalmış, 16 hastada (%37,2) değişmemiş ve 14 hastada (%32,6) artmıştır (Tablo 2).

Keşifsel analizler, LAI türü ile hastane yatışı yükündeki bireysel değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir. LAI türü, hastane yatışı sıklığındaki kategorik değişikliklerle (azalmış, değişmemiş, artmış; $\chi^2=6,13$, $sd=6$, $p=0,409$) veya hastane yatışı gün sayısındaki kategorik değişikliklerle ($\chi^2=5,02$, $sd=6$, $p=0,541$) anlamlı düzeyde ilişkili değildi. Benzer biçimde, değişiklikler sürekli fark puanları olarak incelendiğinde, hastane yatışı sayısı (Kruskal-Wallis $H=2,73$, $p=0,435$) veya hastane yatışı gün sayısı (Kruskal-Wallis $H=1,95$, $p=0,582$) bakımından LAI türleri arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

Tedavi Sürekliliği

Eşleştirilmiş zaman noktalarında belgelenen tedavi sürekliliği, endeks yatıştan sonraki 3. ayda endeks yatıştan önceki 3. aya göre daha yüksekti (%95,8'e karşı %68,8; risk farkı=0,271, %95 GA=0,146–0,417; $p=0,001$). 6. ayda da benzer bir örüntü gözlenirken (%91,3'e karşı %71,7; risk farkı=0,196, %95 GA=0,065–0,348; $p=0,022$). 12. ayda çok az fark gözlenmiştir (%84,6'ya karşı %82,1; risk farkı=0,026, %95 GA=-0,128 ile 0,179; $p=1,000$). Endeks yatış rastgele bir zaman noktası olmadığından, bu eşleştirilmiş karşılaştırmalar yatış çevresindeki tedavi durumu değişikliklerinin kişisel betimlemeleri olarak kabul edilmiştir ve LAI başlanmasıyla nedensel etkisine ilişkin kanıt olarak yorumlanmamıştır. Tedavi sürekliliğindeki erken iyileşme ve bunun 12. aya doğru zayıflaması Şekil 1'de gösterilmiştir.

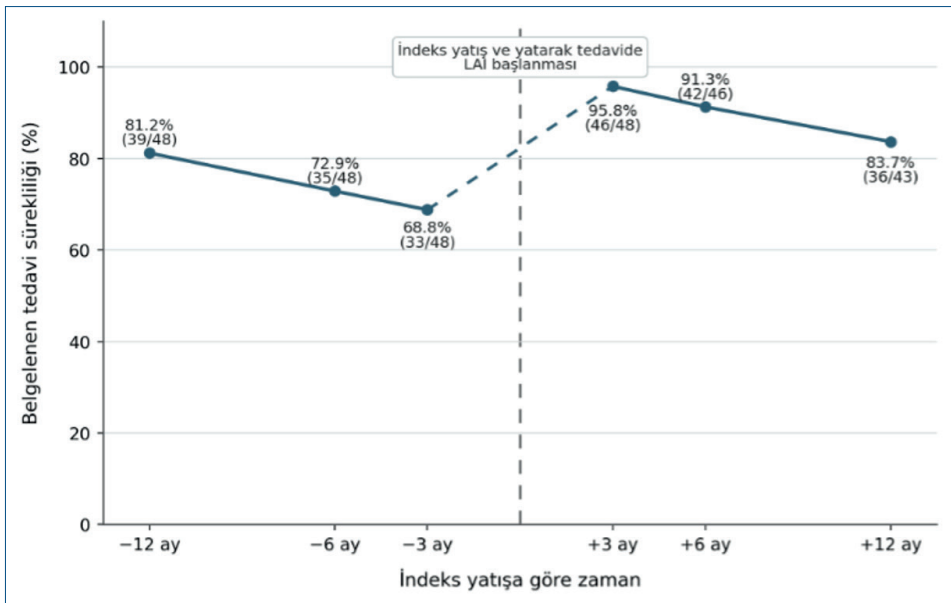
Endeks sonrası üç değerlendirmenin tümüne ait eksiksiz verisi bulunan 43 katılımcıda tedavi sürekliliği 3. ayda %95,3 (41/43), 6. ayda %93,0 (40/43) ve 12. ayda %83,7 (36/43) idi. Cochran Q testi, endeks sonrası değerlendirmeler arasında farklılığa ilişkin sınırdan düzeyde kanıt göstermiştir ($Q[2]=6,00$, $p=0,050$); ancak ikili karşılaştırmaların hiçbirisi Holm düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumamıştır (tüm düzeltilmiş $p\geq0,375$). Bu nedenle gözlenen örüntü, belirli bir ikili karşılaştırmaya özgü net bir düşüşten ziyade endeks sonrası erken dönemde yüksek tedavi sürekliliğinin kademeli olarak zayıfladığına işaret etmiştir.

Geçiş matrisi, endeks sonrası 3. ay değerlendirmesinde belgelenen tedavi oranının daha yüksek olmasının, tedavi almayan durumdan tedavi alan duruma geçen 14 katılımcıya karşılık tedavi alan durumdan tedavi almayan duruma geçen bir katılımcıyı yansıttığını göstermiştir (Tablo 3). Bu geçişler endeks yatış çevresinde meydana gelmiş olup özellikle LAI'ye atfedilmemelidir.

Tablo 2. Uzun etkili enjektabl sonrasında bireysel hastaneye yatış yükündeki değişim

Değişken	Azalmış n (%)	Değişmemiş, n (%)	Artmış, n (%)
Toplam hastane yatışı sayısı	12/43 (27,9)	19/43 (44,2)	12/43 (27,9)
Toplam hastane yatışı gün sayısı	13/43 (30,2)	16/43 (37,2)	14/43 (32,6)

LAI tedavisinin başlatıldığı endeks hastane yatışı ve bu yatışın süresi, LAI sonrası hastaneye yatış sonuçlarına dâhil edilmemiştir. Uzun etkili enjektabl sonrası değerler yalnızca sonraki psikiyatrik yeniden yatışları ve bu yeniden yatışlara atfedilebilen günleri temsil etmektedir. Değişim, LAI sonrası değerden LAI öncesi değer çıkarılarak hesaplanmıştır. Değişmemiş, farkın tam olarak sıfır olduğunu belirtir; önceden tanımlanmış bir tolerans aralığı kullanılmamıştır. LAI: uzun etkili enjektabl antipsikotik.



Şekil 1. Uzun etkili enjektabl antipsikotik tedavisinin hastanede yatış sırasında başlatılmasından önce ve sonra tedavi sürekliliği (Endeks hastaneye yatıştan 12 ay öncesinden 12 ay sonrasına kadar belgelenen tedavi sürekliliğinin betimleyici seyri). Yüzdelere mevcut gözlemlere dayanmaktadır; her zaman noktası için pay ve paydalar gösterilmiştir. Dikey kesikli çizgi, rastgele olmayan endeks hastaneye yatışı ve yatarak tedavi sırasında LAI başlanmasını göstermektedir. Bu seyir betimleyici niteliktedir ve LAI başlanmasının nedensel etkisinin bir tahmini olarak yorumlanmamalıdır).

Tablo 3. Tedavi sürekliliği geçiş matrisi

Zaman noktası	Tedavi almiyor → Tedavi alıyor	Tedavi alıyor → Tedavi almiyor	Her ikisinde tedavi alıyor	Her ikisinde tedavi almiyor	p
3. ay	14	1	32	1	0,001
6. ay	11	2	31	2	0,022
12. ay	6	5	27	1	1,000

Tedavi sürekliliği, ilgili değerlendirme noktasında reçete edilmiş en az bir psikotrop ilacın alındığının belgelenmesi olarak tanımlanmıştır. Tedavi durumu belirlenemeyen hastalar ilgili analizden eşleştirilmiş çift düzeyinde dışlanmıştır. Tedavi sürekliliği LAI devamlılığından farklıdır. p değerleri, eşleştirilmiş keşifsel öncesi/sonrası karşılaştırmaları temsil eder ve LAI başlanmasının nedensel etkisinin tahminleri olarak yorumlanmamalıdır.

Tablo 4. İzlem sırasında LAI devamlılığı ve ilaç değişiklikleri

Değişkenler	Bulgular
İlk 12 ay içinde LAI tedavisinin kesilmesi	10/43 (%23,3)
LAI değişikliği veya doz ayarlaması	16/44 (%36,4)
Toplam ilaç sayısında azalma	22/42 (%52,4)
Antikolinerjik kullanımı	%22,5 → %2,5; p=0,008
Benzodiazepin kullanımı	%22,5 → %5,0; p=0,065
Eş zamanlı oral antipsikotik kullanımı	%82,5 → %62,5; p=0,057

Uzun Etkili Enjektabl Tedavisinin Sürdürülmesi ve Tedavi Değişiklikleri

Bir yıllık eksiksiz izlem verisi bulunan 43 hastada, LAI tedavisi ilk 12 ay içinde 10 hastada (%23,3) kesilmiş, 33 hastada (%76,7) ise bu dönemde tedavinin kesildiğine ilişkin bir kayıt bulunmamıştır. Uzun etkili enjektabl tedavisi kesilmeyen hastalarda hastane yatışı gün sayısı görece sabit kalmış ve LAI başlanmadan önceki 8,39±9,74 günden LAI başlandıktan sonraki 7,67±13,91 güne düşmüştür (p=0,543). Uzun etkili enjektabl tedavisini ilk yıl içinde bırakan hastalarda hastane yatış gün sayısı 2,70±5,70'ten 8,00±14,64 güne yükselmiş, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,463). Hastane yatışı gün sayısındaki (p=0,408) ve hastane yatışı sayısındaki (p=0,217) değişiklikler, LAI tedavisi kesilen ve kesilmeyen hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

İzlemde, verisi bulunan hastaların yarısından azı hâlen LAI tedavisi almaktaydı. İzlem sırasında LAI tedavisinin kesilmesinin en sık belgelenen nedenleri hekim kararı, hasta reddi ve diğer nedenlerdi. Hastaların yaklaşık üçte birinde LAI değişikliği veya doz değişikliği yapılırken, yaklaşık yarısında toplam ilaç sayısında azalma kaydedilmiştir. Eşleştirilmiş ilaç listelerinin keşifsel analizi, bu azalmanın esas olarak antikolinerjikler, benzodiazepinler ve eş zamanlı oral antipsikotiklerin kullanımındaki azalmadan kaynaklandığını; duygudurum düzenleyici kullanımının ise sabit kaldığını göstermiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu retrospektif ayna görüntüsü çalışması, yatarak tedavi sırasında LAI antipsikotik tedavisine başlanan bipolar I bozukluğu olan hastaların bir yıllık klinik sonuçlarını değerlendirmiştir. Temel sonuç, genel olarak LAI başlanmasının bir yıl içindeki toplam hastane yatışı sayısını anlamlı ölçüde azaltmadığını göstermiştir. Belgelenen tedavi sürekliliği, endeks yatış sonrası erken dönemde yüksek olmuş ve 12 ay boyunca kademeli olarak azalmıştır. Uzun etkili enjektabl öncesindeki yılda en az bir kez hastaneye yatırılmış hastalarda yatış sayısı anlamlı düzeyde azalırken, daha önce hastaneye yatışı olmayanlarda böyle bir azalma görülmemiştir. Bireysel düzeydeki analiz, hastane yatışı sonuçlarının hastalar arasında büyük ölçüde farklılaştığını ortaya koymuştur.

Bipolar bozuklukta daha önce yapılan birçok ayna görüntüsü çalışmasında LAI tedavisine başlandıktan sonra hastane yatışlarında azalma saptanmıştır (6–8). Bununla birlikte, LAI'nin klinik üstünlüğü gerçek

yaşam ve karşılaştırmalı çalışmalarda tutarlı biçimde gösterilememiştir (4,9,10). Çalışmamızda LAI'nin hastane yatışlarını azaltmamış olmasının bir nedeni, örneklemimizdeki başlangıçtaki hastane yatışı oranının düşük olması olabilir. Eksiksiz izlem verisi olan hastaların yarısından fazlasının LAI öncesinde yılda hiç hastane yatışı olmaması, başlangıç değerlerini etkilemiş olabilir. Hastalar önceki hastane yatışlarına göre tabakalandırıldığında, anlamlı azalma yalnızca LAI öncesinde en az bir yatışı olanlarda gözlenmiştir. Hastane yatışındaki öncesi-sonrası azalmalar, yakın dönemde hastane yatışı yükü daha yüksek olan hastalarda daha kolay saptanabilir. Buna karşılık, LAI öncesi hastane yatışı olmayan hastaların fazla olduğu gruplarda genel ayna görüntüsü etkisi daha zayıf görünmektedir. 12 aydan kısa izlemi olanlara ait yıllıklandırılmış veriler ve 48 hastanın tamamı dâhil edilerek yapılan duyarlılık analizindeki sonuçların tutarlılığı, hastane yatışları ve hastanede kalış süresine ilişkin genel olarak nötr bulguları desteklemektedir.

Uzun etkili enjektabl sonrası erken dönemde gözlenen tedavi sürekliliğinin artışı klinik açıdan anlamlı bir bulgudur (2,11). Tedavi sürekliliği LAI sonrasındaki 3. ve 6. aylarda anlamlı ölçüde artmış; geçiş matrisi bu artışın öncelikle daha önce tedavi almayan hastaların yeniden tedavi sistemine dâhil olmasından kaynaklandığını göstermiştir. Bu bulgu, LAI'nin hastanede yatış sırasında başladığı bu gerçek yaşam örneğinde, taburculuk sonrası kritik dönemde tedaviye katılımın artırılmasının mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu yarar 12. ayda sürmediğinden, yalnızca LAI başlanmasının uzun dönemli sürekliliği garanti etmediği görülmektedir (12). Bu nedenle yapılandırılmış taburculuk sonrası izlem, enjeksiyon randevularının aktif takibi, psikoeğitim, yan etki yönetimi ve aile ya da toplum desteği zaman içinde LAI tedavisinin sürdürülmesinde yararlı olabilir (11,13,14).

Endeks yatış sonrası erken dönemde belgelenen tedavi sürekliliğinin yüksek düzeyi, endeks yatışın klinik bağlamı içinde yorumlanmalıdır. Endeks öncesi dönem ilerleyici klinik kötüleşme, tedavinin kesilmesi veya hizmetlerle temasın azalmasıyla çakışmış olabilirken, endeks yatış sonrası dönem yatarak tedavide stabilizasyonun, ilaç tedavisinin gözden geçirilmesinin, taburculuk planlamasının ve muhtemelen daha yakın klinik ve aile izleminin ardından gelmiştir. Sonuç olarak, endeks sonrası erken dönemdeki daha yüksek süreklilik yalnızca LAI başlanmasının etkisinden ziyade hastaneye yatış ile taburculuk sonrası bakımın birleşik etkilerini, ortalamaya regresyonu ve tedavi seçimi süreçlerini yansıtabilir. Ayrıca, düzeltilmiş ikili endeks sonrası karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, süreklilik sonraki 12 ay içinde kademeli olarak azalmıştır. Bu örüntü, hastaneye yatış çevresindeki yoğun tedavi katılımının daha uzun izlem dönemlerinde sürdürülemeyebileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer önemli klinik bulgu, LAI sonrası izlem sırasında hastaların yaklaşık yarısında kullanılan toplam psikotrop ilaç sayısında azalma gözlenmesidir. Eşleştirilmiş ilaç listelerinin analizi bu azalmanın öncelikle antikolinerjik ajanlar, benzodiazepinler ve oral antipsikotiklerin kullanımındaki azalmadan kaynaklandığını, duygudurum düzenleyici kullanımının ise değişmediğini göstermiştir (15). Bu durum, LAI tedavisinin en azından bazı hastalarda ilaç tedavisi rejimlerini basitleştirebileceğini

düşündürmektedir (16). Bununla birlikte, ilaç sayısındaki azalma toplam farmakolojik maruziyette veya rejim karmaşıklığında orantılı bir azalma olduğu anlamına gelmez. İlaç azaltımı standardize antipsikotik doz eşdeğerleri veya geçerliği gösterilmiş bir yük endeksi kullanılarak ölçülmediğinden, bu bulgu keşifsel olarak değerlendirilmelidir (17,18).

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları vardır. İlk olarak, çalışma retrospektif niteliktedir ve tek merkezden elde edilen verilerle yürütülmüştür. İkinci olarak, örneklem büyüklüğünün küçük olması özellikle LAI türüne ve tedavinin kesilmesine göre yapılan alt grup analizlerinde istatistiksel gücü sınırlamaktadır. Üçüncü olarak, oral tedaviyi sürdüren bir kontrol grubu bulunmadığından, gözlenen değişikliklerin kesin olarak yalnızca LAI tedavisine atfedilmesi uygun olmayabilir. Dördüncü olarak, LAI tedavisine başlama kararı klinisyenin değerlendirmesine dayandığından seçim yanlılığı olasılığı vardır. Beşinci olarak, tanılar yapılandırılmış bir araştırma görüşmesine değil, tıbbi kayıtlarda belgelenen rutin klinik değerlendirmelere dayanmaktadır. Bu değerlendirmeler psikiyatristler tarafından ICD-10 ölçütlerine göre yapılmış olsa da, belirli ölçüde tanısız yanlış sınıflandırma dışlanamaz. En önemlisi, endeks yatış klinik olarak seçilmiş ve rastgele olmayan bir olaydır; bu nedenle endeks öncesi ve sonrası dönemler klinik açıdan eşdeğer değildir. Yatış öncesindeki akut kötüleşme ile sonrasındaki stabilizasyon, taburculuk planlaması, dahayakın izlem ve aile katılımı gözlenen süreklilik örüntüsüne katkıda bulunmuş olabilir. Dolayısıyla, öncesi-sonrası farklılıklar, LAI başlanmasının nedensel etkisi olarak yorumlanamaz. Buna ek olarak, tedavi sürekliliği belgelenmiş aktif farmakoterapiye dayanılarak belirlenmiş olup gerçek ilaç kullanımını veya tedaviye uyumu yansıtmayabilir. Son olarak, başlangıçtaki hastane yatışı yükü, LAI türü, tedavinin kesilmesi ve doz azaltımına ilişkin analizler gibi bazı analizler küçük alt gruplarda yapılmış ve çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiştir; bu nedenle bu bulgular doğrulayıcı değil, keşifsel niteliktedir.

Sonuç olarak, yatarak tedavi sırasında LAI'ye başlanmasını izleyen erken dönemde tedavi sürekliliği yüksek olmuş, ancak 12 ay boyunca azalmış ve bir yıllık hastane yatışı yükünde genel bir azalma görülmemiştir. Endeks yatış klinik olarak seçilmiş ve rastgele olmayan bir olay olduğundan, bu bulgular yalnızca LAI'ye başlanmasına atfedilemez. Hastane yatışı sonuçları heterojendir ve bazı hastalarda tedavinin basitleştiği gözlenmiştir. Uzun etkili enjektabl tedavisinin ve daha geniş kapsamlı yatarak tedavi ile taburculuk sonrası bakım sürecinin bu sonuçlara katkısını açıklığa kavuşturmak için ileriye dönük kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (toplantı no: 2026-10/10-10 ve başvuru no: 2026-177).

Bilgilendirilmiş Onam: Bu çalışma retrospektif ve hastane temelli olduğundan katılımcılardan onam alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- ŞAK; Tasarım- ŞAK; Denetleme- ŞAK; Kaynaklar- ŞAK, ŞÇY, NT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ŞÇY, ZF, MS, NT; Analiz ve/veya Yorum- ŞAK; Literatür Taraması- ŞÇY, ZF, MS, NT; Yazıyı Yazan- ŞAK, ŞÇY, ZF, MS, NT; Eleştirel İnceleme- ŞAK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, ticari veya kâr amacı gütmeyen herhangi bir fon sağlayıcı kuruluştan özel bir destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396:1841–1856. [\[Crossref\]](#)
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. 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. [\[Crossref\]](#)
- Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8:349–363. [\[Crossref\]](#)
- Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyw038. [\[Crossref\]](#)
- Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Long-acting injectable second-generation/atypical antipsychotics for the management of bipolar disorder: a systematic review. *CNS Drugs*. 2019;33:431–456. [\[Crossref\]](#)
- Bartoli F, Cavaleri D, Nasti C, Palpella D, Guzzi P, Riboldi I, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of bipolar disorder: evidence from mirror-image studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023;13:20451253231163682. [\[Crossref\]](#)
- Bartoli F, Callovin T, Cavaleri D, Crocamo C, Riboldi I, Aguglia A, et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics on 1-year hospitalization in bipolar disorder: a mirror-image study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273:1579–1586. [\[Crossref\]](#)
- Caliskan AM, Calisir S, Caliskan S, Arslan M, Inanli I, Eren I. Impact of initiating long-acting injectable paliperidone palmitate on relapse and hospitalization in patients with bipolar I disorder: a mirror image retrospective study. *Asian J Psychiatr*. 2020;54:102457. [\[Crossref\]](#)
- Korkmaz SA, Gurler S. Real-world effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotics in patients with bipolar I disorder: a 1-year retrospective observational study. *Curr Med Res Opin*. 2024;40:855–861. [\[Crossref\]](#)
- Prajapati AR, Wilson J, Song F, Maidment I. Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2018;20:687–696. [\[Crossref\]](#)
- Sajatovic M, Ross R, Legacy SN, Byerly M, Kane JM, DiBiasi F, et al. Initiating/maintaining long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia/schizoaffective or bipolar disorder: expert consensus survey part 2. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1475–1492. [\[Crossref\]](#)
- Chen W, Wu CS, Liu CC, Kuo PH, Chan HY, Lin YH, et al. In-hospital use of long-acting injectable antipsychotics and readmission risk in patients with first-admission schizophrenia in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2417006. [\[Crossref\]](#)
- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12:216–226. [\[Crossref\]](#)
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:402–407. [\[Crossref\]](#)
- García-Carmona JA, Barnett J, Campos-Navarro MP, Mason K, Valdivia-Muñoz F, Pappa S. Comparative effectiveness of long-acting injectable antipsychotics in a large naturalistic cohort across two European centers: findings from the long-acting injectable antipsychotics collaborative study. *Neurosci Appl*. 2022;1:100111. [\[Crossref\]](#)
- Kim AM, Salstein L, Goldberg JF. A systematic review of complex polypharmacy in bipolar disorder: prevalence, clinical features, adherence, and preliminary recommendations for practitioners. *J Clin Psychiatry*. 2021;82:20r13263. [\[Crossref\]](#)
- Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull*. 2016;42:S90–S94. [\[Crossref\]](#)
- George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1369–1376. [\[Crossref\]](#)