

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Correlatos clínicos y neurobiológicos de la recurrencia de
psicosis en personas con esquizofrenia adherentes al
tratamiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Manuel Rubio Lorente

Director

Celso Arango López

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Correlatos Clínicos Y Neurobiológicos De La Recurrencia de Psicosis En Personas con Esquizofrenia Adherentes Al Tratamiento

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Manuel Rubio Lorente

DIRECTOR

Celso Arango López

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

Correlatos Clínicos Y Neurobiológicos De La Recurrencia de Psicosis En Personas con Esquizofrenia Adherentes Al Tratamiento

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Manuel Rubio Lorente

DIRECTOR

Celso Arango López

Madrid, 2022

AGRADECIMIENTOS

A las personas que viven con esquizofrenia, por recordarme el valor de mi trabajo

A mis mentores, por inspirarme

A mi familia, por querer lo mejor para mí y echarme de menos cuando me fui

A Ludwing y a Sofía, por significar mi felicidad

FINANCIACION

Alkermes Pathways Research Program (\$100,000)

National Institutes of Health - K23MH127300 (\$639,804)

ÍNDICE

[Abreviaturas](#)

[Resumen](#)

[Abstract](#)

1. Introducción

- 1.1 Curso de la enfermedad en la esquizofrenia
- 1.2 Consecuencias de la recurrencia de psicosis
- 1.3 Factores de riesgo para la recurrencia de psicosis
- 1.4 Manejo clínico de la recurrencia de psicosis
- 1.5 Mecanismos neurobiológicos de la recurrencia de psicosis en esquizofrenia
- 1.6 Resumen del contexto previo al trabajo descrito en esta tesis doctoral
- 1.7 Objetivos e hipótesis
- 1.8 Innovación y significancia

2. Publicaciones

2.1 Publicación 1

Rubio JM, Taipale H, Correll CU, Tanskanen A, Kane JM, Tiihonen J. *Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. Psychol Med.* 2020 Jun;50(8):1356-1367.

2.2 Publicación 2

Rubio JM, Schoretsanitis G, John M, Tiihonen J, Taipale H, Guinart D, Malhotra AK, Correll CU, Kane JM. *Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. Lancet Psychiatry.* 2020 Sep;7(9):749-761.

2.3 Publicación 3

Rubio JM, Lencz T, Barber A, Moyett A, Ali S, Bassaw F, Ventura G, Germano N, Malhotra AK, Kane JM. *Striatal functional connectivity in psychosis relapse: A hypothesis generating study. Schizophr Res.* 2021 Jun 25:S0920-9964(21)00222-X.

3. Discusión

4. Conclusiones

5. Bibliografía

Abreviaturas

BOLD – Blood Oxygen Level Dependent

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale

CGI – Clinical Global Impression

CI – Confidence Interval

D2 – Dopamine 2 Receptor

DSP – Dopamine Supersensitivity Psychosis

DUP – Duration of Untreated Psychosis

EEUU – Estados Unidos

EMA – European Medication Agency

FDA – Food and Drug Administration

HR- Hazard Ratios

IPD – Individual Participant Data

NIH – National Institutes of Health

NNT – Number Needed to Treat

OR – Odds Ratios

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

PET – Positron Emission Tomography

RAISE – Recovery After an Initial Schizophrenia Episode

RR – Risk Ratio

rs-fMRI – Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging

SADS- Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

SCI – Striatal Connectivity Index

Resumen

Título: Correlatos Clínicos Y Neurobiológicos De La Recurrencia de Psicosis En Personas con Esquizofrenia Adherentes Al Tratamiento

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno mental crónico caracterizado por recurrencias de los síntomas a lo largo del curso de la enfermedad. Estas recurrencias pueden estar asociadas a un deterioro progresivo. La principal causa de tales recurrencias es la interrupción del tratamiento con fármacos antipsicóticos. Estas interrupciones del tratamiento son muy habituales, y difíciles de cuantificar fiablemente. Esta circunstancia supone que, a día de hoy, no se sepa exactamente en qué medida los pacientes con esquizofrenia tienen recurrencias de sus síntomas incluso cuando se siguen las recomendaciones de mantener el tratamiento. Entender esto es crucial para caracterizar el curso de la enfermedad en condiciones de tratamiento óptimas. Además, entender la epidemiología y biología de la recurrencia de psicosis en distintas circunstancias (por ejemplo, tras interrumpir el tratamiento, o a pesar de continuarlo), es esencial para poder desarrollar instrumentos predictivos del riesgo de recurrencia que puedan ser útiles en la clínica. El tema central de este trabajo de tesis doctoral es el estudiar la recurrencia de psicosis en personas tratadas con antipsicóticos inyectables de larga duración, dado que para estas personas se puede cuantificar exactamente la exposición continua a antipsicóticos.

Objetivos: Los objetivos generales de la tesis son el conocer la epidemiología de la recurrencia de psicosis mientras tratamiento antipsicótico que fue inicialmente eficaz se mantiene de forma continua y garantizada, a la par que generar hipótesis sobre los potenciales mecanismos biológicos que podrían causar la recurrencia de psicosis en estas circunstancias. Los objetivos específicos son:

1. Medir la incidencia de recurrencia de psicosis durante la fase de mantenimiento, independiente de la no-adherencia al tratamiento

2. Medir los predictores clínicos de recurrencia de psicosis durante la fase de mantenimiento independiente de la no-adherencia al tratamiento
3. Caracterizar la validez externa de los hallazgos de los objetivos 1 y 2
4. Estudiar los mecanismos neurobiológicos implicados en la recurrencia de psicosis durante el tratamiento de mantenimiento

Resultados: En el primer trabajo que constituye esta tesis doctoral, llevamos a cabo un reanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados de antipsicóticos inyectables de larga duración para la prevención de recurrencias, correspondiente con 5130 participantes, con el objetivo de medir la tasa de incidencia de recurrencia y los factores predictores. En este estudio, publicado en *Lancet Psychiatry*, encontramos 23,0 recurrencias por 100 participantes-año (14,8 para aquellos que demostraron previamente remisión de síntomas, 31,5 para los que tenían síntomas residuales a pesar del tratamiento). En este estudio, también encontramos que además de tener síntomas residuales durante la fase de estabilización, el desarrollo de disquinesia tardía estaba fuertemente asociada con el riesgo de recurrencia. En el siguiente trabajo, publicado en *Psychological Medicine*, tratamos de proveer validación externa a estos hallazgos estudiando la incidencia y predictores de recurrencia durante el tratamiento con inyectables de larga duración en el registro nacional de Finlandia. En un seguimiento de hasta 20 años de todas las personas diagnosticadas con trastornos del espectro de la esquizofrenia y tratados con inyectables de larga duración, hallamos una incidencia de 11 recurrencias por 100 participantes-año, con una distribución semiparabólica en el tiempo, que a lo largo del seguimiento supuso una incidencia acumulada del 31,5% de la cohorte. Finalmente, en el último trabajo, publicado en *Schizophrenia Research*, estudiamos el comportamiento de un biomarcador de neuroimagen validado en la predicción de respuesta al tratamiento, en la recurrencia de psicosis. El objetivo principal de este trabajo es generar una hipótesis sobre el comportamiento de la función del cuerpo estriado en la recurrencia durante el tratamiento. Encontramos una aberración de la conectividad funcional del estriado medido con el

biomarcador de interés, sugiriendo la recurrencia de psicosis a pesar del tratamiento, estaría caracterizada por una disfunción en los mismos circuitos implicados en la respuesta al tratamiento.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que, a pesar de la eficacia de los fármacos antipsicóticos en la prevención de recurrencias comparados con la interrupción del tratamiento, una proporción importante de las personas con esquizofrenia desarrollará recurrencias a pesar de mantener el tratamiento según las recomendaciones. Los mecanismos responsables de tal deterioro a pesar del mantenimiento del tratamiento pueden estar relacionados con una disfunción de los mecanismos corregidos inicialmente con los antipsicóticos. Futuras investigaciones deben confirmar el papel de la disfunción estriatal en la recurrencia de psicosis a pesar del tratamiento, para en último lugar facilitar el desarrollo de biomarcadores predictivos de la recurrencia a pesar del tratamiento.

Abstract

Title: Clinical and Neurobiological Correlates Of Psychosis Relapse During Guaranteed Treatment Delivery

Introduction: Schizophrenia is a chronic disorder characterized by relapses throughout the course of illness. These relapses may be associated with progressive deterioration. The main cause of relapses is treatment non-adherence, which is very prevalent but challenging to quantify reliably. Thus, to date it is not well understood the extent to which individuals with schizophrenia relapse despite guaranteed treatment delivery. Understanding this is crucial to characterize the course of the disease under optimal treatment conditions. In addition, understanding the epidemiology and biology of psychosis relapse under different circumstances (for example, after stopping treatment, or despite continuing it), is essential to develop predictive instruments of relapse that can be useful in the clinic. The central theme of this doctoral thesis work is to study the relapse of psychosis in people treated with long-acting injectable antipsychotics, since for these individuals the continuous exposure to medication can be measured exactly.

Objectives: The general objectives of the thesis are to know the epidemiology of psychosis relapse while antipsychotic the treatment that was initially effective is maintained continuously, as well as to generate hypotheses about the corresponding potential biological mechanisms.

The specific objectives are:

1. Measure the incidence of psychosis relapse independent of treatment non-adherence
2. Measure clinical predictors psychosis relapse independent of treatment non-adherence
3. Characterize the external validity of the findings of objectives 1 and 2
4. Study the neurobiological mechanisms of psychosis relapse independent of treatment non-adherence

Results: In the first work of this doctoral thesis, we carried out a reanalysis of 19 randomized clinical trials of long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in schizophrenia spectrum disorders, corresponding to 5130 participants, with the aim of measuring the incidence rate of relapse and the predictors. In this study, published in *Lancet Psychiatry*, we found 23.0 relapses per 100 participant-years (14.8 for those who previously demonstrated symptom remission, 31.5 for those who had residual symptoms despite treatment). In this study, we also found that in addition to having residual symptoms during the stabilization phase, the development of tardive dyskinesia was strongly associated with the risk of relapse. In the following paper, published in *Psychological Medicine*, we tested the external validity of these findings by studying the incidence and predictors of relapse during treatment with long-acting injectables in the National Registry of Finland. In a follow-up of up to 20 years of all individuals diagnosed with schizophrenia spectrum disorders and treated with long-acting injectables, we found an incidence of 11 recurrences per 100 participants-year, with decreasing risk over time, which throughout the follow-up accounted for a cumulative incidence of 31.5% of the cohort. Finally, in the last work, published in *Schizophrenia Research*, we studied the behavior of a neuroimaging biomarker validated in the prediction of response to treatment, in the recurrence of psychosis. The main objective of this work is to generate a hypothesis about the behavior of the function of the striatum in recurrence during treatment. We found an aberration of the functional connectivity of the striatum measured with the biomarker of interest, suggesting that the recurrence of psychosis despite treatment, would be characterized by a dysfunction in the same circuits involved in the response to treatment.

Conclusions: This study demonstrates that, despite the efficacy of antipsychotic drugs in preventing recurrences compared to discontinuation of treatment, a significant proportion of people with schizophrenia will relapse despite maintaining treatment as recommended. The mechanisms responsible for such deterioration despite the maintenance of treatment may be related to a dysfunction of the mechanisms initially corrected with antipsychotics. Future

research should confirm the role of striatal dysfunction in the recurrence of psychosis despite treatment, to ultimately facilitate the development of predictive biomarkers that can be useful in the clinic.

1. Introducción

1.1 Curso de la enfermedad en la esquizofrenia

La esquizofrenia es un síndrome crónico, de inicio habitual en la adolescencia o adultez temprana, caracterizada por una constelación de síntomas positivos (delirios, alucinaciones, desorganización del habla o del comportamiento), síntomas negativos (déficits expresivos y de motivación), y cognitivos (memoria de trabajo, cognición social, función ejecutiva) (Kahn et al. 2015). Éste síndrome está asociado a un impacto en la capacidad para desarrollarse social y profesionalmente, un aumento del riesgo de suicidio/violencia, comorbilidad con trastornos afectivos y adictivos, y una esperanza de vida media 15 años más corta que la población general (Hjorthøj et al. 2017). La temprana edad de inicio, combinada con el impacto de los síntomas en varios aspectos del funcionamiento y la baja tasa de recuperación (alrededor del 13% (Jääskeläinen et al. 2013), hace que a pesar de una relativa baja prevalencia (ajustada por edad 0,28% de la población global (Charlson et al. 2018), la esquizofrenia sea una de las condiciones médicas de mayor impacto global por incapacidad (Murray et al. 2003).

El diagnóstico de esquizofrenia ocurre típicamente entre los 15 y los 35 años, siendo ésta la típica edad de corte en los programas especializados en tratar la fase inicial de la enfermedad. Típicamente, los síntomas iniciales son inespecíficos, tales como irritabilidad, depresión, aislamiento social o ideas o comportamientos inusuales, lo cual es conocido como el pródromo (Kahn et al. 2015). Sin embargo, es habitual que las personas con esquizofrenia tengan síntomas positivos, cognitivos o negativos, diagnósticos de esquizofrenia, durante un tiempo antes de ser diagnosticados y recibir tratamiento. Este periodo de psicosis sin tratamiento es conocido por sus siglas en inglés DUP. Según datos del estudio RAISE en EEUU, la mediana de DUP en las personas que recibieron diagnóstico y tratamiento para la esquizofrenia por primera vez, fue de 72 semanas (Addington et al. 2015). Este tiempo de síntomas sin tratamiento tiene implicaciones inmediatas, dado que personas sin tratamiento pueden estar expuestas a situaciones de riesgo para ellos u otras personas consecuencia del comportamiento que responde a los síntomas

psicóticos sin tratar. Además, el DUP es considerado uno de los factores pronósticos modificables más importantes, con una consistente asociación inversa al pronóstico favorable (Perkins 2006). Por ejemplo, en el mismo estudio RAISE, se encontró una interacción inversa significativa de DUP en la eficacia del tratamiento (Kane et al. 2016), y en otros estudios se ha documentado una asociación entre DUP y declive cognitivo (Fraguas, Merchan-Naranjo, et al. 2014; Fraguas, del Rey-Mejias, et al. 2014)

El componente más importante del tratamiento de la esquizofrenia en su fase inicial son los fármacos antipsicóticos, en un contexto de tratamiento psicológico, rehabilitación social e intervenciones familiares (Kahn et al. 2015). Afortunadamente, la eficacia de los antipsicóticos en personas recién diagnosticados es muy alta. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados de antipsicóticos en personas con un primer diagnóstico de esquizofrenia encontró que la tasa de respuesta al tratamiento, definida como una mejora de las escalas de psicopatología total de >20%, es del 81% de los casos, mientras que definida como una mejora del >50% es del 52% (Rummel et al. 2003). Estos datos concuerdan con estudios de la otra cara de la misma moneda: la esquizofrenia resistente al tratamiento, generalmente definida como la falta de respuesta a al menos 2 antipsicóticos usados por suficiente tiempo y dosis (Howes et al. 2017). En la fase inicial de la enfermedad, se ha descrito que alrededor de 20% de los casos cumplen criterios de resistencia (Lally et al. 2016; A. Demjaha et al. 2017). Estas personas son elegibles al tratamiento con el único fármaco aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente por la EMA y la FDA, la clozapina (European Medicines Agency 2002; Food and Drug Administration 1989). Desafortunadamente, la utilización de la clozapina es muy inferior a lo esperable dada la prevalencia de la esquizofrenia resistente al tratamiento, con tasas de utilización en EEUU alrededor del 5% (Bareis et al. 2021). Además, cuando se utiliza generalmente es después de años de no responder a otros antipsicóticos, lo cual supone morbilidad y sufrimiento innecesario, además de una pérdida en la capacidad de responder a la clozapina una vez se usa (Correll and Howes 2021).

El curso de la enfermedad en los que responden a antipsicóticos de primera o segunda línea en la fase inicial de la enfermedad presenta cierta heterogeneidad a largo plazo. Mientras que los síntomas negativos y cognitivos presentan con un curso de la enfermedad relativamente más estable, y generalmente con un efecto terapéutico limitado de los fármacos antipsicóticos (Correll and Schooler 2020), los síntomas positivos, también conocidos como psicóticos, tienen mayor fluctuación a lo largo del curso de la enfermedad, además de ser los más sujetos a los efectos terapéuticos de los antipsicóticos (Leucht et al. 2013). Estudios a largo plazo han descubierto que existe cierta variabilidad en el curso de la enfermedad entre pacientes. Por ejemplo, en una cohorte de 20 años en EEUU, se identificaron 4 trayectorias a largo plazo en el funcionamiento en las personas con un diagnóstico inicial de psicosis, aunque el estudio encontró también que aquellos que mantuvieron un diagnóstico de esquizofrenia a lo largo del seguimiento presentaron generalmente con el peor pronóstico (Velthorst et al. 2017), lo cuál ha sido posteriormente corroborado con datos que demuestran el mal pronóstico a largo plazo de la esquizofrenia (Kotov et al. 2017).

Por tanto, a pesar de cierta heterogeneidad en el curso de los síntomas a largo plazo, es cierto que algo que tienen en común las personas con esquizofrenia es la alta tasa de recurrencia de psicosis a lo largo del curso de la enfermedad. En un estudio de una cohorte de 118 personas que reunieron criterio de recuperación después del tratamiento inicial para la esquizofrenia (CGI $\leq$ 3, puntuación $\leq$ 3 – leve – en los siguientes elementos de la SADS-C+PD: gravedad de delirios, gravedad de alucinaciones, pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, trastorno del curso del pensamiento) y que fueron seguidos por 5 años de tratamiento protocolarizado, la tasa de recurrencia de psicosis (entendidos como síntomas positivos) fue del 82% (Robinson et al. 1999). Estos datos concuerdan con otros más recientes de otra cohorte de personas tratados para esquizofrenia durante los primeros 10 años de la enfermedad, que reportaron un 21% de personas que sólo experimentaron un episodio agudo de psicosis nunca seguido de un segundo (C. L. M. Hui et al. 2013; C. L. Hui et al. 2019) con cifras comparables en estudios similares

(Alvarez-Jimenez et al. 2011). Esto muestra que existe cierta heterogeneidad en el curso de la enfermedad, pero también que la vasta mayoría de personas presentarán con un curso crónico caracterizado varios episodios de recurrencia de psicosis (Jeffrey A. Lieberman and First 2018).

1.2 Consecuencias de la recurrencia de psicosis

El presentar de nuevo síntomas psicóticos en el contexto de una recaída tiene numerosas implicaciones a corto y largo plazo para las personas con esquizofrenia. La recurrencia de estos síntomas suele revertir el progreso hecho para la recuperación, tales como rehacer relaciones sociales dañadas durante el primer episodio psicótico, o volver a estudiar o trabajar. En algunos casos los delirios, alucinaciones o desorganización del comportamiento pueden resultar en un peligro inminente para el que los sufre o para las personas que tenga alrededor. Personas con esquizofrenia y sintomatología activa tienen el doble de riesgo de comportamiento violento hacia ellos u otras personas, comparados con la población general (Fazel et al. 2009) con mayor riesgo durante las fases de la enfermedad de mayor gravedad. Igualmente, estos síntomas pueden hacer que se pongan en situaciones peligrosas en la que sean objeto de violencia de otras personas, lo cuál es aún más frecuente (C. Arango 2000). Además, la recurrencia de psicosis generalmente conlleva la necesidad de rehospitalización en muchos casos, lo cuál implica costos en salud pública. Se estima que más allá del sufrimiento de las personas que experimentan la recurrencia y sus familias, y el daño a nivel social y profesional, cada recaída supone en el siguiente año un exceso de costo por individuo de \$6.033–\$32.753 en EEUU y \$8.665–\$18.676 en Europa (Pennington and McCrone 2017).

Además de estas dramáticas consecuencias a corto plazo, existen efectos a largo plazo probablemente aún más debilitantes. Estos son esencialmente el resultado de la disminución de la eficacia de los antipsicóticos con la reinstauración de tratamiento tras cada recaída. Por ejemplo, se ha reportado recientemente en un análisis a nivel de individuo en la cohorte nacional de Finlandia que con cada rehospitalización por psicosis, estas personas requirieron dosis cada vez más altas de antipsicóticos, sugiriendo una disminución de la respuesta al tratamiento con

cada recurrencia (Taipale, Tanskanen, et al. 2022). También se ha descrito que, aunque la mayoría de personas con esquizofrenia resistente presentan tal falta de respuesta desde el inicio de la enfermedad, aproximadamente un tercio de la resistencia en la primera década de tratamiento se desarrolla después de haber respondido inicialmente (A. Demjaha et al. 2017; Lally et al. 2016). Quizás los datos más convincentes al respecto vienen de una cohorte de primer episodio de tratamiento de la Universidad de Toronto en Canadá (Takeuchi et al. 2019). En esta cohorte, 130 personas que recibieron un primer diagnóstico de esquizofrenia fueron tratados y después de responder evaluados periódicamente hasta que presentaron con una recurrencia de síntomas psicóticos. El objetivo del estudio fue comparar la reducción de síntomas psicóticos medidos con la BPRS a lo largo del año después de reinstaurar el tratamiento, en la recaída en comparación con el primer tratamiento. En este estudio, los investigadores encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta al tratamiento entre el primer y segundo episodio, siendo 48,7% vs 10,4% a las 7 semanas respectivamente, y 88,2% vs 27,8% a las 27 semanas. En conjunto, estos datos sugieren que, con cada recurrencia, la capacidad terapéutica de los fármacos antipsicóticos se reduce, y por tanto que es posible que cada recurrencia contribuya al aumento progresivo de la morbilidad a lo largo del curso de la enfermedad. Por tanto, la prevención de recurrencias de psicosis es un elemento clave del tratamiento de la esquizofrenia, con implicaciones inmediatas, así como a largo plazo.

1.3 Factores de riesgo para la recurrencia de psicosis

Los factores de riesgo para la recurrencia de síntomas psicóticos son razonablemente bien conocidos. En una revisión sistemática y meta-análisis de los factores de riesgo de la recurrencia de psicosis en personas que responden al primer tratamiento para esquizofrenia, el hallazgo más contundente fue que el predictor más replicado y con una mayor asociación a la recurrencia (OR=4,1) es la falta de adherencia al tratamiento farmacológico (Alvarez-Jimenez et al. 2012). El resto de factores asociados en este meta-análisis fueron uso de drogas (OR=2,3), comentarios críticos (OR=2,3), y ajuste premórbido (OR=1,6). Hay datos indirectos que sugieren

que parte del efecto del uso de drogas en el aumento del riesgo de recurrencia en esquizofrenia es mediado por la falta de adherencia al tratamiento farmacológico. En una cohorte de 245 personas en la fase inicial de la esquizofrenia, los investigadores recogieron datos de adherencia al tratamiento, recurrencia y uso de cannabis a lo largo de 2 años (Schoeler et al. 2017). Estos datos fueron analizados usando modelos de ecuaciones estructurales para identificar la proporción de la varianza de la asociación entre uso de cannabis y recurrencia independientes de la falta de adherencia al tratamiento. El estudio encontró que un 36% de la asociación entre cannabis y recurrencia estaba mediada por la falta de adherencia. Esto sugiere que, al margen de los efectos del uso de drogas en la fisiopatología de la psicosis, la falta de adherencia con los antipsicóticos que puede ocurrir en el contexto del uso de drogas es una contribución relevante al riesgo de recurrencia de psicosis. Esta literatura indica consistentemente que el factor modificable más influyente en el riesgo de recurrencia es la falta de adherencia con el tratamiento.

Desafortunadamente, la falta de adherencia con el tratamiento es común en las enfermedades crónicas, tales como la esquizofrenia (Kane, Kishimoto, and Correll 2013). De todas las hospitalizaciones relacionadas con el uso de medicación en EEUU, entre 33% y 69% están asociadas con falta de adherencia, con un costo estimado de \$10 billones al año (Sun et al. 2007). Los factores que afectan a la no adherencia son tales como la conciencia de enfermedad, el estilo de vida, bienestar psicológico, efectos secundarios del tratamiento y red de apoyo (Osterberg and Blaschke 2005). En el caso particular de la esquizofrenia, dada la naturaleza de la enfermedad, factores como la limitada conciencia de enfermedad, síntomas cognitivos, insuficiente red de apoyo, o los efectos de los antipsicóticos sobre el sistema dopaminérgico de recompensa, impactan negativamente la capacidad de mantener la adherencia al tratamiento (Kane, Kishimoto, and Correll 2013).

Uno de los retos en cuantificar la adherencia al tratamiento es la falta de métodos de medida que sean a la vez fiables y viables. Por ejemplo, la medida de niveles plasmáticos de antipsicóticos es muy fiable, pero es muy difícil de implementar en la rutina clínica para

poblaciones grandes de personas y de forma longitudinal. Alternativamente, el reporte por las personas recibiendo el tratamiento es fácil de implementar en la rutina clínica, pero tiene una fiabilidad muy limitada. Esto hace que los datos sobre la prevalencia de la no adherencia sean aproximados y variables según el método usado para medirla, con un rango que varía del 10% al 90% en función del método usado y el contexto clínico, con un consenso de que en general se estima que alrededor de un 50% de personas a los que se les manda una prescripción de antipsicóticos no usan el tratamiento según la recomendación médica (Kane, Kishimoto, and Correll 2013). Factores que afectan fuertemente a la adherencia al tratamiento en esquizofrenia son el estar en la fase inicial de tratamiento, el uso de drogas, la exclusión social, y el desarrollar efectos secundarios a los medicamentos (Rubio et al. 2021; Novick et al. 2010; Perkins et al. 2006).

Además de ser altamente prevalente, la mayoría de los clínicos tenemos una capacidad de predicción de adherencia poco mejor que el azar. En un estudio de adherencia en pacientes que acudieron a urgencias por una recurrencia de psicosis, los investigadores compararon la determinación de los clínicos al respecto de la adherencia de 105 pacientes contra niveles plasmáticos. El hallazgo fue que sólo 34% de las personas tenían niveles terapéuticos de antipsicóticos en plasma, mientras que 66% tenían niveles subterapéuticos o no detectables. Cuando se comparó la determinación clínica de adherencia vs el nivel de antipsicótico en plasma, solo 4 de cada 10 personas que los clínicos predijeron como no adherente lo fueron realmente según la presencia de fármaco en plasma, mientras que los juicios de los clínicos eran más acertados cuando predecían que los pacientes no estaban siendo adherentes con el tratamiento (75%) (Lopez et al. 2017). Estos datos de la dificultad de determinar la adherencia con medidas clínicas, concuerda con datos de un servicio de manejo de esquizofrenia resistente al tratamiento en Londres, que reportó que 35% de los pacientes que presentaban con falta de respuesta al tratamiento no tenían niveles terapéuticos de antipsicótico en plasma (R. McCutcheon et al. 2018). Estos datos demuestran que incluso en las circunstancias clínicas en las que es más

crítico el determinar el grado de adherencia a los medicamentos antipsicóticos (visita a urgencia por recurrencia de síntomas, o determinación de estatus de esquizofrenia resistente al tratamiento), el uso de métodos sólo clínicos es muy limitado.

Un factor relacionado con la falta de adherencia (el no usar los fármacos según la pauta de prescripción), es la interrupción prematura del tratamiento. En un estudio de una cohorte de 3,343 personas diagnosticados con esquizofrenia en Finlandia por primera vez, y seguidos por hasta 20 años, los investigadores estudiaron la continuidad con el tratamiento antipsicótico, y los ciclos de interrupción-reintroducción de la medicación (Rubio et al. 2021). Los principales hallazgos del estudio fueron que la vasta mayoría de personas en la cohorte experimentaron varios ciclos de interrupción-reintroducción de la medicación, con una mediana de 6 ciclos. Asimismo, también reportaron un importante efecto del tiempo desde el inicio de tratamiento en el riesgo de interrupción de tratamiento, de modo que en análisis a nivel de individuo, con cada reintroducción del medicamento, tardaban mas en interrumpirlo, lo cuál sugiere una mayor aceptación de la necesidad de tratamiento a largo plazo a medida que pasa el tiempo y/o posiblemente una disminución de la eficacia del tratamiento a medida que pasa el tiempo. De hecho existen cada vez más datos sugiriendo que la respuesta al tratamiento disminuye con cada reintroducción tras una recurrencia, tanto por peores tasas de respuesta en el segundo episodio psicótico, comparado con el primero (Takeuchi et al. 2019), así como la necesidad de dosis crecientes de antipsicóticos con cada recurrencia en registros nacionales con seguimiento a largo plazo (Taipale, Tanskanen, et al. 2022).

1.4 Manejo clínico para la prevención de recurrencia de psicosis

Al igual que la alta eficacia de los fármacos antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos en la fase inicial de la esquizofrenia, esta clase de medicamentos ha demostrado una alta eficacia en la prevención de recurrencias. En un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados de antipsicóticos controlados contra placebo para la prevención de recurrencias en la esquizofrenia, los investigadores encontraron una robusta ventaja de los

antipsicóticos, con un tamaño de efecto de $NNT=3$ (Leucht, Tardy, et al. 2012). Este estudio examinó la contribución de varios factores moderadores de la eficacia de los antipsicóticos, tales como la duración del tratamiento, la duración de la estabilidad clínica previa al entrar en el estudio, la interrupción abrupta de la medicación después de la fase de estabilización en las personas aleatorizadas a placebo, el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación etc, sin encontrar un efecto significativo de estos factores en la eficacia. Para poner estos datos de eficacia en contexto, el mismo grupo hizo otro meta-análisis donde comparaban los tamaños del efecto de una serie de tratamientos psiquiátricos y médicos no psiquiátricos comparados con placebo (Leucht, Hierl, et al. 2012). En este estudio, la eficacia de los antipsicóticos para la prevención de recurrencias estaba entre los 4 fármacos psiquiátricos más eficaces para sus respectivas indicaciones, siendo comparable con la eficacia de los fármacos para otras enfermedades médicas del cuartil superior. Respecto a la tolerabilidad, los efectos secundarios observados significativamente en las personas tratadas con antipsicóticos comparado con placebo fueron la ganancia de peso ($RR=2,1$), trastornos del movimiento ($RR=1,6$), y sedación ($RR=1,5$).

¿Cuál es la formulación con más datos en favor de la eficacia de los antipsicóticos en la prevención de recurrencias? Los antipsicóticos inyectables de larga duración han sido estudiados especialmente para la fase de mantenimiento del tratamiento de la esquizofrenia desde los años 70 (Quitkin et al. 1978). La comparación entre orales e inyectables se ha hecho usando varios métodos, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, estudios en espejo (donde se compara el periodo en oral e inyectable para el mismo participante), y estudios epidemiológicos. En la última década, varios meta-análisis estudiaron por separado estos distintos métodos, dadas las limitaciones de cada uno de ellos, principalmente el hecho de que las personas que más se pueden beneficiar de los inyectables, aquellos con altas tasas de no adherencia, son los más improbables de incluir en los ensayos clínicos. Un meta-análisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados en general no encontró diferencia entre ambas formulaciones en la prevención de

recurrencias, salvo en los estudios previos a 1991, o los restringidos a inyectables de primera generación (Kishimoto et al. 2014). Alternativamente, el mismo grupo meta-analizó estudios de espejo, donde se compara el riesgo de recurrencia con cada formulación para el mismo participante, lo cual elimina sesgo de selección (Kishimoto et al. 2013). En este caso, el hallazgo fue un consistente efecto a favor de los inyectables, con un $RR = 0.43$ (95% CI, 0.35-0.53; $P < .001$). Asimismo, un subsecuente meta-análisis de estudios de cohortes, con la ventaja de mitigar sesgo de selección pero a costa de introducir sesgo de factor de confusión por indicación, reportó un efecto superior de los inyectables en prevención de hospitalización $RR = 0.85$ (95% CI = 0.78-0.93, $P < .001$), y de interrupción por cualquier causa $RR=0.78$ (95% CI = 0.67-0.91, $P = .001$) (Kishimoto et al. 2018). Finalmente, el último meta-análisis hasta la fecha, que compara entre los distintos métodos de estudiar la eficacia de los antipsicóticos inyectables (ensayos clínicos, estudios en espejo y cohortes naturalísticas), y expande el número de estudios incluidos corrobora los hallazgos previos, incluso encontrando una ventaja de los inyectables en los ensayos clínicos, lo cuál ha servido para corroborar las pruebas en favor de la ventaja de los inyectables previniendo recurrencia y rehospitalización, comparando con las formulaciones orales (Kishimoto et al. 2021).

Si bien existen datos consistentes en favor del uso de tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos, las siguientes preguntas son ¿qué dosis utilizar en el mantenimiento, y por cuánto tiempo? Dos meta-análisis coetáneos que examinan la dosis optima durante la fase de tratamiento de mantenimiento (también conocido como fase de tratamiento para la prevención de recurrencias), coinciden en la recomendación que las dosis utilizadas para la estabilización deberían continuarse durante la fase de mantenimiento. En el primero de ellos, los autores comparan el riesgo de recurrencia entre personas aleatorizados a dosis estándar de antipsicóticos y los tratados con dosis $\leq 50\%$ del estándar, en un total de 24 estudios que incluyeron 3,242 participantes (Højlund et al. 2021). El hallazgo de los investigadores fue que las dosis más bajas del estándar aumentan el riesgo de recurrencia en 44% ($RR=1.4$), así como el

riesgo de interrupción del tratamiento. En el otro estudio, el método fue diferente (Leucht et al. 2021). En este caso, los investigadores tuvieron criterios de inclusión similares para los estudios a incluir en el meta-análisis, pero en lugar de comparar entre dos grupos, dosis estándar y dosis sub-estándar, convirtieron las dosis media de cada estudio a equivalentes de risperidona, y generaron curvas agregadas de dosis-respuesta para la prevención de recurrencias. El hallazgo principal fue que la dosis óptima, que maximiza la protección frente a la recurrencia mientras minimiza los efectos secundarios, es el equivalente a 5mg de risperidona. En este caso, hicieron un análisis suplementario de estudios que incluyeron personas que reunían criterios estrictos de remisión, para los cuales la dosis óptima fue de un equivalente de 2,5mg de risperidona. Ambos estudios concluyeron que reducir la dosis de antipsicótico después de la respuesta al tratamiento no es recomendable en general.

Otro aspecto crítico del manejo clínico del tratamiento de mantenimiento es el de la duración de tratamiento. Como se ha presentado arriba, los datos derivados de ensayos clínicos aleatorizados y de doble ciego, que generalmente siguen a personas entre 1 y 3 años, son incontestables (Leucht, Tardy, et al. 2012). Más allá de este periodo después de la estabilización no existen datos aleatorizados, con lo que las conclusiones derivan de pruebas indirectas, generalmente estudios epidemiológicos. En la cohorte de Chicago, 70 personas con esquizofrenia fueron seguidos durante 2 décadas, 15 de ellos sin tratamiento antipsicótico constante. El 8% de las personas sin tratamiento constante tenían síntomas psicóticos al menos moderados, mientras que entre las personas con tratamiento constante, esto aplicaba al 68% (Harrow, Jobe, and Faull 2012). Hallazgos similares, donde el grupo de personas que no reciben tratamiento tienen mejor curso clínico a largo plazo que los que sí reciben tratamiento continuo con antipsicóticos, han sido reportados en otras cohortes, como en la Northern Finland (Moilanen et al. 2016), o la OPUS (Wils et al. 2017). Esto ha llevado a algunos investigadores a especular que los antipsicóticos pueden tener efectos paradójicos a largo plazo, y desaconsejar el uso crónico de estos fármacos en algunos ámbitos (Murray et al. 2016). Quizás uno de los trabajos

más influyentes en esta recomendación ha sido el estudio liderado por Lex Wunderink, donde personas en la fase inicial de la esquizofrenia fueron aleatorizados a tratamiento de mantenimiento vs reducción de dosis progresiva durante 2 años (Wunderink et al. 2007). Los datos de estos mismos personas, después de concluir el estudio, fueron utilizados retrospectivamente 5 años después, para examinar el curso de los síntomas hasta el año 7 de seguimiento (Wunderink et al. 2013). Durante el periodo del estudio, es decir los primeros dos años de datos, el grupo de personas aleatorizadas al grupo de reducción de dosis progresiva presentó con el doble de recurrencias los que tuvieron tratamiento continuo (43% vs. 21%, $p=0.01$), lo cual es comparable con los resultados del meta-análisis de estudios aleatorizados entre tratamiento de mantenimiento y placebo. Sin embargo, en los resultados de la fase retrospectiva y no controlada del estudio, del año 2 al 5, las personas que fueron inicialmente aleatorizados a reducción de dosis mostraron mayores tasas de remisión (46.2% vs. 19.6%, $p=0.01$). Estos datos en conjunto han sido argumentados por algunos autores como una razón para limitar el tratamiento a largo plazo con mantenimiento antipsicótico.

Sin embargo, otros autores han cuestionado esta recomendación argumentando varias razones. En primer lugar, no existen datos que sugieran ningún mecanismo para tal efecto paradójico de la eficacia de los antipsicóticos (es decir, que los datos de 0 a 3 años sean tan robustos a favor de los antipsicóticos mientras que los de después de los 3 años sean en contra). Además, tal observación de este efecto paradójico se ha observado siempre en estudios no aleatorizados, los cuales están altamente sujetos a la confusión por indicación, es decir, que las personas que tienen mejor pronóstico acaban en el grupo de discontinuación de antipsicótico precisamente porque no lo necesitan, o en otras palabras que la discontinuación del tratamiento es consecuencia, no causa, del mejor pronóstico. De hecho, datos de personas con esquizofrenia de regiones remotas de China sin acceso a antipsicóticos indican que aquellos que no recibieron tratamiento durante la mayor parte de la enfermedad tuvieron un pronóstico mucho peor que aquellos que si tuvieron acceso a tratamiento, después de ajustar por factores de confusión, lo

cuál argumenta en contra del efecto nocivo a largo plazo de los antipsicóticos (Stone et al. 2020). Además, las conclusiones del estudio de Wunderink han sido cuestionadas, dado que en la fase controlada la discontinuación está en efecto asociada a mayores tasas de recurrencia, que los datos a largo plazo no estaban controlados y por tanto sujetos a la confusión por indicación, que la diferencia de dosis media entre los dos grupos era de 1mg de haloperidol, indicando que después del año 2 no se mantuvo la asignación inicial de grupo, y que menos de la mitad de participantes tenían diagnóstico de esquizofrenia. Otro dato en contra de los efectos iatrogénicos a largo plazo de los antipsicóticos en la esquizofrenia es el robusto hallazgo de los registros nacionales escandinavos, que encuentran una fuerte asociación de hasta el doble, entre uso no sostenido de fármacos antipsicóticos y mortalidad prematura (Taipale et al. 2020). En efecto, dos revisiones sistemáticas independientes sobre los efectos a largo plazo de los fármacos antipsicóticos concluyeron que no existen datos claros de que el uso de fármacos antipsicóticos a largo plazo tenga una relación causal con el peor pronóstico (Goff et al. 2017; Correll, Rubio, and Kane 2018).

Está documentado sin embargo que entre un 10% y 20% de las personas con esquizofrenia pueden mantener estabilidad clínica sin necesidad de antipsicóticos (Schoretsanitis et al. 2022; C. L. M. Hui et al. 2013; C. L. Hui et al. 2019). En la práctica clínica, estos datos invitan a personas con un diagnóstico de esquizofrenia a interrumpir tratamiento con la esperanza de estar entre este 10-20%. Desafortunadamente, hoy en día no existen métodos para poder informar a un determinado individuo de su riesgo de recurrencia si decide interrumpir el tratamiento. La búsqueda de tales factores ha resultado en resultados inconsistentes, en parte porque muchos estudios estaban expuestos a la confusión por indicación, es decir, que los que discontinuaban el fármaco era un grupo seleccionado de personas con mejor pronóstico. En un estudio de los predictores de recurrencia en personas que discontinuaron el tratamiento de forma aleatoria, es decir no influidos por factores pronósticos, el principal hallazgo fue el que solo un tercio de las personas se mantuvieron libres de recurrencia más de un año después de la

interrupción del tratamiento, además de que no hubo ninguna variable clínica que estuviera ni siquiera asociada con el no sufrir recurrencias, y por tanto ningún factor era suficientemente sensible o específico para informar a un individuo sobre el riesgo de recurrencia si decidiera discontinuar el fármaco (Schoetsanis et al. 2022). Tal hallazgo se ha confirmado por una revisión sistemática de los factores predictores de la falta de recurrencia tras la discontinuación, que concluyó que ninguno de los predictores fue mínimamente replicado en varios estudios (Bowtell et al. 2018). Sin embargo, en la actualidad, la gran mayoría de personas con esquizofrenia discontinúan el tratamiento en un momento u otro, siempre por ensayo y error, lo cuál puede tener consecuencias negativas irreversibles en algunos casos.

Además de las intervenciones farmacológicas que, según lo expuesto anteriormente, son recomendables a largo plazo para la mayoría de personas con esquizofrenia, preferiblemente en formulación inyectable, intervenciones no farmacológicas han sido también estudiadas respecto a su capacidad de prevenir recurrencias de psicosis en personas con esquizofrenia. En un reciente meta-análisis de tales intervenciones, los autores compararon entre 20 intervenciones no farmacológicas añadidas al tratamiento farmacológico comparadas con tratamiento habitual en la prevención de recurrencias a un año en personas con esquizofrenia (Bighelli et al. 2021). Los autores encontraron diversidad entre la eficacia de las distintas intervenciones, que iban del tratamiento asertivo comunitario a la terapia cognitivo conductual para la esquizofrenia. En particular, los tratamientos hallados significativa y consistentemente efectivos fueron las intervenciones familiares $OR=0,35$ (95% CI 0,24-0,52), la optimización de sistemas sanitarios para la identificación temprana y prevención de recurrencias $OR=0,33$ (95% CI 0,14-0,79), tratamiento cognitivo conductual $OR 0,45$ (95% CI 0,27-0,75).

1.5 Mecanismos neurobiológicos de la recurrencia de psicosis en esquizofrenia

Los datos descritos hasta el momento indican que la recurrencia de síntomas psicóticos afecta a la gran mayoría de las personas diagnosticadas con esquizofrenia, que en efecto pueden

tener efectos negativos irreversibles con implicaciones a largo plazo, y que la causa más común de la recurrencia es la interrupción del tratamiento. Entender los mecanismos fisiopatológicos de tales recurrencias resulta necesario para poder desarrollar tratamientos efectivos.

La primera teoría al respecto de los mecanismos fisiopatológicos de la recurrencia de la psicosis fue formulada por Chouinard en 1980, como la teoría de la supersensitividad dopaminérgica, o DSP por sus siglas en inglés (Chouinard and Jones 1980). El fundamento de la teoría es el siguiente: la exposición crónica a fármacos antipsicóticos, en aquella época todos inhibidores del receptor D2 de dopamina, resulta en una sobreexpresión compensatoria de tales receptores, así como mayor densidad de su isoforma más sensible, lo cual conllevaría una pérdida de la eficacia de los fármacos y subsecuente recurrencia de los síntomas. Los hallazgos clínicos compatibles con tal proceso serían: 1) El aumento progresivo de la mínima dosis terapéutica necesaria de los antipsicóticos a lo largo del curso de la enfermedad, 2) La psicosis de rebote, es decir la exacerbación de síntomas asociada a la retirada abrupta del tratamiento antipsicótico de mantenimiento, y 3) La disquinesia tardía, como un fenómeno hiperquinético resultado del exceso de input dopaminérgico, tal y como se observaría con la sobrecorrección dopaminérgica en la enfermedad de Párkinson. Estos 3 componentes fueron reportados en la serie de casos de 10 personas que sustentaron el desarrollo de esta teoría.

Más allá de los 10 participantes incluidos en la serie de casos que acompañó la publicación inicial de esta teoría, los datos en favor de esta teoría han sido inconsistentes, especialmente los derivados en humanos. Quizás la prueba directa más convincente deriva de un estudio en ratas tratadas crónicamente con haloperidol u olanzapina (Samaha et al. 2007). El paradigma consistía en someter a las ratas a una exposición a amfetamina, lo cual resulta en una respuesta locomotriz característica, al inicio del tratamiento, así como más adelante, en la fase crónica del tratamiento (día 12). Los hallazgos comportamentales fueron que, comparado con el control, las ratas expuestas a antipsicótico, en los primeros días de la exposición, experimentaban una supresión robusta de la respuesta locomotora asociada a la amfetamina, sin embargo, con el paso del

tratamiento, esa supresión desapareció. Los estudios inmunohistoquímicos revelaron que en efecto tal efecto comportamental estaba asociado a una sobreexpresión de densidad y afinidad de los receptores D2 de dopamina, que aumentaron con el tiempo de exposición al antipsicótico, bien haloperidol u olanzapina.

En humanos, los datos de disponibilidad de receptores D2 y desplazamiento de dopamina endógena con racloprida y PET son equívocos. En un estudio transversal comparando la disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2 postsinápticos en el cuerpo estriado, donde están ubicados la gran mayoría de estos receptores, sugieren que un grupo de personas en la fase inicial de tratamiento tienen menor de tal disponibilidad que un grupo de personas en la fase crónica de la enfermedad, sin embargo estos resultados son equívocos dado el hecho de que no se ajusta por los efectos de la edad o número de recurrencias, y el tamaño de la muestra es de tan sólo 9 personas (Silvestri et al. 2000). Asimismo, un estudio más reciente comparó la densidad de receptores dopaminérgicos D2 con la capacidad de síntesis de dopamina. En particular, el experimento consistió en medir estos parámetros de la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado antes de interrumpir el tratamiento antipsicótico, así como 6 semanas después, para identificar medidas asociadas con el desarrollo de recurrencia de síntomas psicóticos (Kim et al. 2021). A diferencia de lo previsto por la teoría de la supersensibilidad dopaminérgica, no se observaron cambios en la densidad de receptores dopaminérgicos D2 con la interrupción del tratamiento y la variabilidad en la densidad de estos receptores no tuvo relación con la recurrencia de síntomas psicóticos. Sí la tuvo sin embargo el aumento de la síntesis presináptica de dopamina al interrumpir el tratamiento, lo cuál sugiere que más que desregulación postsináptica, la recurrencia estaría más relacionada con desregulación dopaminérgica presináptica. Asimismo, el hallazgo clínico de la necesidad de incrementar la dosis terapéutica de antipsicóticos a lo largo del curso del tratamiento está bien descrito (Taipale, Tanskanen, et al. 2022), sin embargo no hay datos que confirmen que el mecanismo sea la sobre-expresión compensatoria de los receptores D2 de dopamina, y no cambios neurobiológicos

consecuencia de la recurrencia de la psicosis, o simplemente el resultado de la progresión de la enfermedad (Stone et al. 2020). Respecto a la psicosis de rebote, un meta-análisis comparando las tasas de recurrencia entre personas cuyo tratamiento de mantenimiento fue interrumpido abruptamente vs progresivamente, no encontró diferencias en la tasa de recaída, sugiriendo que la recurrencia de psicosis observada después de la interrupción de tratamiento son efecto de la recurrencia de los mecanismos fisiopatológicos en los que el fármaco estaba interviniendo, más que un síndrome de abstinencia como el que se teoriza con la supersensitividad dopaminérgica, o la que sí está claramente descrita por ejemplo en la abstinencia a benzodiacepinas (Leucht, Hierl, et al. 2012).

A pesar de que los datos sobre la supersensitividad dopaminérgica como mecanismo fisiopatológico de la recurrencia son mixtos, la relación entre alteraciones del sistema dopaminérgico y psicosis, son numerosas. Por ejemplo, en la década de los 80 y 90, se condujeron estudios de provocación de recaída, en los que personas con estabilidad clínica eran expuestas a anfetamina, cuyo efecto en la neurotransmisión dopaminérgica es esencialmente el aumentar la concentración de vesículas monoaminérgicas tales como las de dopamina, en las terminales sinápticas, lo cuál resulta en mayor actividad dopaminérgica en la hendidura sináptica (J.A. Lieberman, Kane, and Alvir 1987). Los hallazgos de estos estudios fueron que el aumento de síntomas psicóticos como resultado de la exposición a anfetamina y/o el empeoramiento de la disquinesia tardía como resultado de tal exposición son factores pronósticos de recurrencia de psicosis. A pesar de lo informativo de estos paradigmas, los estudios de provocación con anfetamina e interrupción aleatorizada de antipsicóticos disminuyeron a medida que fue más evidente que estas intervenciones podían desencadenar recurrencias graves de los síntomas.

Recientemente, los estudios entre la relación de los efectos clínicos y neurobiológicos de los fármacos antipsicóticos han sido más estudiados con paradigmas de respuesta inicial al tratamiento, en lugar de paradigmas de recurrencia. El diseño de tales estudios se basa en los datos observados respecto al papel central del sistema dopaminérgico nigrostriatal en la

fisiopatología de la enfermedad, particularmente en el estriado asociativo, aunque datos recientes demuestran de una influencia en el estriado dorsal o motor en la fisiopatología de la psicosis (Robert McCutcheon et al. 2018). En breve, está ampliamente replicado el hecho de que en la psicosis, existe un excesivo tono dopaminérgico en el sistema mesostriatal (Howes et al. 2012), y se ha propuesto que el aumento del tono basal dopaminérgico junto con disminuciones relativas de las respuestas fásicas, resultarían en una respuesta aberrante a la asignación de relevancia a estímulos neutros a la par que relativa falta de asignación de valor a estímulos relevantes (Maia and Frank 2017). Asimismo, se ha propuesto que el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos consistiría en mitigar a nivel postsináptico el efecto del aumento de tono presináptico. Esto ocurriría gracias a la corrección del estado de facilitación corticostriatal resultante de la hiperestimulación de la "Go Pathway" mediante los receptores dopaminérgicos D1 en las neuronas medias espinosas en el estriado que aumentan la ganancia del sistema corticostriatal y que causaría la asignación aberrante de valor a estímulos neutros, mediante el bloqueo de los receptores D2 en la respectiva población de las neuronas medias espinosas, que priorizarían la "No-Go" Pathway" y por tanto reducirían la ganancia del sistema corticostriatal, devolviéndola al estado basal (Kapur 2003). Es por este fundamento teórico (basado en datos consistentes), que los paradigmas de estudio del mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos se centran en métodos que involucran el sistema mesostriatal.

Varios estudios han intentado aprovechar este conocimiento para desarrollar métodos de predicción de respuesta a los antipsicóticos que ayuden a la medicina personalizada permitiendo la selección del fármaco adecuado en función de características individuales. Dadas las limitaciones logísticas de métodos que interroguen directamente la función dopaminérgica (por ejemplo tomografía por emisión de positrones, la cual requiere administración de contraste radioactivo), la mayoría de estudios de predicción de tratamiento se han enfocado en métodos de neuroimagen funcional del sistema estriado, o bien en medidas indirectas del sistema dopaminérgico. Uno de los métodos más populares para el estudio de la respuesta al tratamiento

con fármacos antipsicóticos es el uso de resonancia magnética funcional en estado de reposo (de sus siglas en Inglés rs-fMRI), el cuál consiste en la adquisición de señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (de sus siglas en Inglés BOLD) de todo el cerebro mientras el sujeto está en reposo durante un rango de tiempo que generalmente va de los 5 a 40 minutos. De hecho, hasta el momento se han publicado más de 18 estudios de predicción de respuesta a fármacos antipsicóticos utilizando este método (Lencz et al. 2021). Uno de los más relevantes y que han servido para diseñar uno de los trabajos que constituyen esta tesis fue el liderado por Deepak Sarpal y cols. en el Zucker Hillside Hospital, en Nueva York (EEUU) (Sarpal et al. 2016). El diseño de este estudio es el siguiente: 41 personas diagnosticadas con esquizofrenia y sin más de 2 semanas acumulativas de tratamiento con antipsicóticos, fueron escaneados usando rs-fMRI, tras lo cual recibieron 12 semanas de tratamiento con risperidona o aripiprazol según un protocolo predefinido, y clasificados como respondedores al tratamiento o no al final de este periodo. Con el objetivo de desarrollar un biomarcador predictivo de respuesta, los investigadores generaron el llamado índice de conectividad estriatal (SCI de sus siglas en Inglés Striatal Connectivity Index). El SCI es un valor escalar generado a partir de cada adquisición de rs-fMRI en una serie de pasos. En primer lugar, se identifican 12 regiones de interés esféricas de 3 milímetros de diámetro cada una ubicadas en varias regiones del cuerpo estriado, según el trabajo previo de Di Martino. Después se generan mapas de conectividad para cada una de las 12 regiones de interés. Estos mapas de conectividad consisten en la fuerza de conectividad funcional entre cada una de las regiones de interés y los voxels del resto de la corteza cerebral. En otras palabras, los mapas de conectividad reflejan la sincronidad entre la señal BOLD de cada voxel y la señal BOLD de la región de interés a lo largo de la adquisición de rs-fMRI. En este estudio, a continuación, se condujo una regresión Cox para estimar qué conectividad funcional entre regiones de interés en el estriado y el resto del cerebro predecían tiempo a respuesta. Un total de 91 parejas de región de interés en el estriado y regiones corticales sobrepasaron el umbral de significancia corregido por comparaciones múltiples, y fueron

identificados como "pares de interés" cuya fuerza de conectividad predice la respuesta al tratamiento antipsicótico, y los coeficientes de regresión para cada uno de estos "pares de interés" fueron utilizados para ponderar el peso relativo que se le daba a la fuerza de conectividad para cada "par de interés". A continuación, en el estudio original se calculó el SCI para una muestra independiente de personas con esquizofrenia antes de iniciar tratamiento usando el mismo método descrito anteriormente. En resultado fue que el SCI predijo con sensibilidad y especificidad superior al 80% los casos que respondieron al antipsicótico de los que no. En particular, las personas que luego fueron respondedores, tenían valores de SCI significativamente inferiores que los que luego serían no respondedores y controles sanos, mientras que los que luego serían no respondedores tenían valores de SCI no significativamente diferentes de los controles sanos.

El hallazgo de valores más patológicos en biomarcadores en las personas que posteriormente presentarán con el mayor grado de mejora con los fármacos antipsicóticos no es un hallazgo único de este estudio. De hecho, existe toda una literatura al respecto, sugiriendo que las personas con mayor grado de disfunción en circuitos estriatales y/o función dopaminérgica, son aquellos que más se benefician de los fármacos antipsicóticos (Jauhar et al. 2018; Arsime Demjaha et al. 2012; Cadena et al. 2019). La teoría al respecto es que en presencia de desregulación del sistema dopaminérgico es cuando los antipsicóticos mitigarían tal desregulación vía priorización del "No-Go Pathway" dependiente del bloqueo de los receptores D2. Alternativamente, aquellos cuyos síntomas psicóticos no sean tan dependientes de desregulación del sistema dopaminérgico, no presentarían el efecto antipsicótico de estos fármacos, por no estar mediada la patología por el sistema dopaminérgico (Maia and Frank 2017).

Esta teoría ha sido apoyada por varios hallazgos de rs-fMRI, con al menos 13 estudios hasta la fecha en los que se demuestra una correlación entre cambios biológicos pre vs post-tratamiento y mejora de síntomas con el tratamiento con fármacos antipsicóticos (Lencz et al.

2021). En particular, el más relevante para este trabajo es el hallazgo de Deepak Sarpal y cols. en el cual 24 personas fueron escaneados con un protocolo de rs-fMRI antes y después de tratamiento (Sarpal et al. 2015). Los investigadores observaron que existía una correlación entre el cambio en síntomas psicóticos y el aumento de la fuerza de conectividad entre regiones de interés en el estriado y regiones en la corteza frontal, a la par que correlaciones inversas con regiones parietales. Tales hallazgos sugieren que la mejora de síntomas con los antipsicóticos depende de cambios en la conectividad funcional del estriado, y por tanto que aquellos cuyos síntomas psicóticos responden menos al tratamiento no presentan cambios significativos en la conectividad funcional en el estriado. De modo similar, datos de PET sugieren que la respuesta al tratamiento está relacionada con la capacidad de síntesis de dopamina en el estriado, de forma que existiría una capacidad exagerada de síntesis en los respondedores a los antipsicóticos mientras que no en los no respondedores, que en varios estudios han demostrado una capacidad similar a los controles sanos (Arsime Demjaha et al. 2012; Jauhar et al. 2018).

1.6 Resumen del contexto previo al trabajo descrito en esta tesis doctoral

A modo de conclusión de este preámbulo, resumiremos los datos más replicados y aceptados hasta el momento respecto a la epidemiología y neurobiología de la recurrencia de psicosis en la esquizofrenia, así como los más controvertidos o las lagunas en la literatura, para de este modo justificar los objetivos, hipótesis, e innovación y significancia del trabajo presentado en esta tesis doctoral.

Resumen del contexto previo

Hay varios datos que ha sido substancialmente replicados respecto a la epidemiología de la recurrencia de psicosis en la esquizofrenia. Está aceptado en la comunidad científica el hecho de que el curso de la esquizofrenia es por defecto recurrente (Kahn et al. 2015; Robinson et al. 1999), y que en la mayoría de los casos existe una acumulación de morbilidad con cada recurrencia a lo largo del transcurso de la enfermedad (Kotov et al. 2017; Taipale, Tanskanen, et al. 2022). Asimismo, también está ampliamente aceptado que el factor de riesgo más común y

de mayor asociación es la interrupción del tratamiento antipsicótico de mantenimiento (Leucht, Tardy, et al. 2012). También está aceptado el hecho de que la adherencia con el tratamiento es en la mayoría de casos diferente de la pauta prescrita y que no existen métodos que sean a la par fiables y viables en la rutina clínica (Kane, Kishimoto, and Correll 2013). Esto resulta en el hecho de que hasta el momento no esté clara la epidemiología de la recurrencia de psicosis que ocurre a pesar de la presencia de mantenimiento antipsicótico, en contraste a la recurrencia que ocurre después de la discontinuación del tratamiento. En otras palabras: **no existen estudios que distingan de forma explícita entre la recurrencia que ocurre tras la pérdida de eficacia del fármaco antipsicótico y la que ocurre después de la retirada de un fármaco eficaz en la prevención de la recurrencia.**

Respecto a la neurobiología, está ampliamente aceptado que la fisiopatología de la psicosis ocurre en la presencia, al menos en cierta medida, de la disfunción del sistema dopaminérgico estriatal (Howes et al. 2012). Esto ocurriría por una señalización aberrante de la relevancia de la información del medio externo a nivel mesoestriatal. También ha aumentado con el tiempo los datos que apoyan la teoría de que la eficacia de los fármacos antipsicóticos tiene como mecanismo de acción el mitigar la hiperdopaminergia que resultaría en los síntomas psicóticos mediante la priorización de la vía inhibitoria de la regulación corticostriatal causada por el bloqueo de los receptores D2 (Maia and Frank 2017). De la misma manera, existe razonable consenso en la teoría de que tal hiperdopaminergia no es necesariamente consistente en todas las personas con esquizofrenia y que existen personas que experimentan síntomas psicóticos a pesar de transmisión dopaminérgica comparable con la de los controles sanos (Arsime Demjaha et al. 2012). Se ha hipotetizado por tanto que las personas que responden al tratamiento lo hacen por presentar un estado de hiperdopaminergia estriatal, mientras que la falta de tratamiento estaría asociada con la falta de tal hiperdopaminergia (Howes and Kapur 2014). Varios estudios han usado el estado basal bien del sistema dopaminérgico, o de la conectividad funcional estriatal para predecir la respuesta al tratamiento. En particular, el estudio que ha servido de preámbulo

al experimento descrito en esta tesis doctoral demostró en una cohorte independiente que una medida de conectividad funcional del estriado puede predecir la respuesta al tratamiento, de modo que la aberración de tal valor está asociada con mayor capacidad de respuesta al tratamiento (Sarpal et al. 2016). Los datos sobre paradigmas de respuesta al tratamiento pueden servir como pruebas indirectas que ayuden a generar hipótesis sobre los mecanismos de la recurrencia de psicosis; sin embargo, existen muchos menos datos empíricos sobre los posibles mecanismos de la recurrencia de la psicosis en la esquizofrenia. A nuestro saber, sólo un estudio hasta la fecha ha estudiado en humanos de forma explícita tales mecanismos neurobiológicos en el caso de la discontinuación del tratamiento, proponiendo que la desregulación de la transmisión dopaminérgica estriatal estaría asociada a la recurrencia de síntomas (Kim et al. 2021). Sin embargo, no existen datos hasta el momento sobre los mecanismos involucrados en la recurrencia de síntomas en los casos en los que el tratamiento persiste. En otras palabras, ¿qué factores pueden estar implicados en el hecho de que un tratamiento que ha resultado en la disminución de síntomas psicóticos no lo sea tiempo después?

1.7 Objetivos e hipótesis

Dadas las limitaciones de los datos expuestos, en este trabajo proponemos desarrollar los siguientes objetivos e hipótesis:

OBJETIVO 1: Medir la incidencia de recurrencia de psicosis durante la fase de mantenimiento, independiente de la no-adherencia al tratamiento (Manuscrito 1 - Rubio et al. Lancet Psychiatry 2020). Para abordar este objetivo proponemos estudiar la recurrencia de psicosis en personas tratadas con antipsicóticos inyectables de larga duración. Este método permite confirmar que la recurrencia no se debe a la interrupción del tratamiento, sino que ocurre a pesar de su continuación. Proponemos reanalizar en un meta-análisis a nivel de individuo (de las siglas en Inglés: individual participant meta-analysis, IPD), los datos de participante en estudios clínicos

de prevención de recurrencias aleatorizados a tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración, para medir el tiempo a recurrencia en estos participantes.

HIPÓTESIS 1: Dada la falta de datos previos sobre la incidencia de la recurrencia de psicosis durante el tratamiento de mantenimiento, éste objetivo es exploratorio.

OBJETIVO 2: Medir los predictores clínicos de recurrencia de psicosis durante la fase de mantenimiento independiente de la no-adherencia al tratamiento (Manuscrito 1 - Rubio et al. Lancet Psychiatry 2020). Para trabajar sobre este objetivo expandiremos el método del objetivo 1, en este caso para meta-analizar los cocientes de riesgo derivados de una regresión Cox de variables clínicas reportadas por cada estudio y tiempo a recurrencia durante el mantenimiento con antipsicóticos inyectables de larga duración.

HIPÓTESIS 2: Al margen de la interrupción del tratamiento, los predictores de recurrencia más replicados previamente en la literatura (uso de drogas, número de hospitalizaciones previas, efectos secundarios del tratamiento, síntomas residuales) seguirán prediciendo la recurrencia durante la fase de mantenimiento.

OBJETIVO 3: Demostrar la validez externa de los hallazgos de los objetivos 1 y 2 (Manuscrito 2 - Rubio et al. Psychological Medicine 2020): Los datos para los objetivos 1 y 2 derivan de ensayos clínicos, que dado el alto control de las condiciones experimentales maximizan la validez interna a cambio de la externa. Por tanto, es importante comprobar que los hallazgos obtenidos en condiciones controladas son comparables a los obtenidos en condiciones naturales. Esto es particularmente importante para el estudio con antipsicóticos inyectables de larga duración, dado que es sabido que estos estudios tienden a seleccionar participantes de mejor pronóstico que las personas con esquizofrenia en la clínica (Taipale, Schneider-Thoma, et al. 2022). Por tanto, para este objetivo, estudiaremos la incidencia de rehospitalización por psicosis en una cohorte

nacional de Finlandia de personas con esquizofrenia que reciben tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración durante un periodo de hasta 18 años, así como sus predictores.

HIPÓTESIS 3: Los hallazgos respecto a la incidencia y los predictores de la recurrencia de psicosis independientes de la interrupción del tratamiento de los objetivos 1 y 2 convergerán con los encontrados en una cohorte nacional finlandesa de personas con esquizofrenia. En otras palabras, los hallazgos identificados en condiciones optimas de estudio son extrapolables a las condiciones del mundo real.

OBJETIVO 4: Estudiar los mecanismos neurobiológicos implicados en la recurrencia de psicosis durante el tratamiento de mantenimiento (Manuscrito 3 - Rubio et al. Schizophrenia Research 2021). Para este objetivo estudiaremos el comportamiento de un biomarcador pronóstico obtenido mediante neuroimagen en personas con recurrencia de síntomas psicóticos, el SCI (Sarpal et al. 2016), diferenciando entre la recurrencia tras la interrupción del tratamiento antipsicótico y la que ocurre a pesar de la exposición continua con el antipsicótico.

HIPÓTESIS 4: El cuarto objetivo es exploratorio, con la intención de generar hipótesis que puedan testarse en estudios siguientes. La razón es que, con los datos previos, tal y como se explica anteriormente, se puede argumentar hipótesis mutuamente excluyentes. Por tanto, es necesario primero un estudio de generación de hipótesis que genere la hipótesis que comprobar posteriormente. En particular, exploraremos entre las hipótesis mutuamente excluyentes de que la recurrencia a pesar de tratamiento ocurre por mecanismos extra-estriatales, y que por tanto los valores del SCI en los que recaen a pesar de tratamiento con antipsicóticos inyectables será comparable al de los controles sanos vs que la recurrencia está mediada por disfunción estriatal, y que por tanto los valores de los que recaen con el tratamiento serán significativamente inferiores a los controles sanos y a los que recaen tras la discontinuación del tratamiento.

1.8 Innovación y significancia

La innovación de este trabajo de tesis radica principalmente en cuatro avances. El primero es que, a pesar de más de 4 décadas de literatura sobre la recurrencia de la psicosis y la contribución de la interrupción del tratamiento, **este es el primer trabajo que estudia de forma explícita la recurrencia durante el tratamiento de mantenimiento sin el factor de confusión de la no-adherencia**. En relación con este punto, el segundo avance es que **este trabajo avanza sobre la teoría ampliamente aceptada de que la esquizofrenia resistente al tratamiento no está caracterizada por la disfunción del sistema estriatal/dopaminérgico, al proponer diferencias neurobiológicas entre la resistencia primaria al tratamiento (caracterizada por disfunción no estriatal), y la secundaria, es decir la que ocurre después de haber tenido previamente cierto grado de respuesta al tratamiento** (que tal y como se describe en el objetivo e hipótesis 4, estaría relacionada con disfunción estriatal). Finalmente, al ser un trabajo pionero en los mecanismos neurobiológicos de la recurrencia de psicosis, **abre las puertas al estudio, no solo de biomarcadores pronósticos de respuesta al tratamiento, que están siendo ampliamente estudiados, sino también de otro escenario clínico con gran necesidad de mejorar las predicciones para estratificar el tratamiento apropiadamente: la recurrencia de los síntomas**. El desarrollo de biomarcadores que faciliten las decisiones clínicas relacionadas con la predicción de respuesta al tratamiento o de recurrencia de psicosis son de gran importancia para el desarrollo de la medicina personalizada en psiquiatría (Abi-Dargham and Horga 2016).

2. PUBLICACIONES

2.1 Publicación 1

Rubio JM, Schoretsanitis G, John M, Tiihonen J, Taipale H, Guinart D, Malhotra AK, Correll CU, Kane JM. Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Sep;7(9):749-761.

2.2 Publicación 2

Rubio JM, Taipale H, Correll CU, Tanskanen A, Kane JM, Tiihonen J. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. *Psychol Med*. 2020 Jun;50(8):1356-1367.

2.3 Publicación 3

Rubio JM, Lencz T, Barber A, Moyett A, Ali S, Bassaw F, Ventura G, Germano N, Malhotra AK, Kane JM. Striatal functional connectivity in psychosis relapse: A hypothesis generating study. *Schizophr Res*. 2021 Jun 25:S0920-9964(21)00222-X.



Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis

Jose M Rubio, Georgios Schoretsanitis, Majnu John, Jari Tiihonen, Heidi Taipale, Daniel Guinart, Anil K Malhotra, Christoph U Correll, John M Kane

Summary

Background Most individuals with schizophrenia-spectrum disorders have relapses, which increase the risk of morbidity and mortality. Because non-adherence to antipsychotic maintenance treatment could affect more than half of individuals with schizophrenia-spectrum disorders, psychosis relapse can often be confounded by unnoticed treatment interruption. Research of relapse during confirmed antipsychotic exposure has basic clinical and neurobiological implications, but data are scarce. We aimed to generate reliable estimates of incidence and predictors of relapse during assured antipsychotic treatment.

Methods We did a systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis of clinical trials of long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for psychosis relapse-prevention, following IPD-PRISMA guidelines. Datasets were identified by searching relevant repositories from inception to Aug 1, 2019. Each LAI group was reanalysed as a separate cohort, further identifying subcohorts of individuals with and without prospectively determined symptom remission (PSR). Summary incidence rate of relapse, incidence rate ratios (IRRs) of relapse between individuals with and without PSR, hazard ratios (HRs) of covariates on risk of relapse, and standardised mean difference (SMDs) in changes in overall functioning associated with relapse were generated by pooling results from the harmonised reanalysis of each study. This study is registered with PROSPERO, number CRD42019137439.

Findings 19 treatment cohorts consisting of 5130 individuals (2938 with PSR, 2192 without PSR), with 3959·53 observed participant-years, were meta-analysed. Pooled incidence of relapse was 22·97 per 100 participant-years (14·76 per 100 participant-years for the PSR subcohort, 31·51 per 100 participant-years for the non-PSR subcohort), with an IRR of 0·19 (95% CI 0·07 to 0·54). Relapse was associated with functional decline (overall SMD -0·76, 95% CI -1·14 to -0·37; PSR SMD -0·52, 95% CI -0·80 to -0·21; non-PSR SMD -0·72, 95% CI -1·18 to -0·26). The strongest predictor of relapse was tardive dyskinesia at treatment onset (HR 2·39, 95% CI 1·05 to 5·42).

Interpretation Despite the established efficacy of antipsychotics in preventing relapse, these data indicate that these drugs might not prevent subsequent exacerbations for a proportion of individuals whose illness is stabilised on continuous antipsychotic treatment. Tardive dyskinesia in particular might have pathophysiological implications for relapse.

Funding Northwell Health.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Schizophrenia-spectrum disorders are characterised by recurrent relapses for most individuals.¹ Relapse acutely affects occupational and social functioning, might endanger the patient and others, and often requires inpatient hospitalisation, increasing health-care costs.¹ Although it accounts for much of the personal and societal burden of schizophrenia-spectrum disorders, the mechanisms of relapse are insufficiently understood.²

Arguably, the largest risk factor for relapse in schizophrenia-spectrum disorders is non-adherence to antipsychotic maintenance medication.³ According to some estimates, more than 50% of patients with schizophrenia might not adhere to medication at some

point in their course of treatment, although methods to measure antipsychotic adherence in routine care are generally unreliable.³ Therefore, whether relapse occurs with or without consistent antipsychotic exposure is uncertain, and it is a common confounder in clinical practice and research. To remove the confounder of covert non-adherence, we have previously proposed that relapse should be studied in individuals treated with long-acting injectable antipsychotics (LAIs), because exposure to antipsychotic drugs is continuous, given the long-acting nature of these formulations, and can be confirmed by simple documentation of LAI administration.⁴

To our knowledge, the first study to explicitly measure the incidence of relapse during assured antipsychotic

Lancet Psychiatry 2020;
7: 749–61

See [Comment](#) page 722

Department of Psychiatry, The Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA (J M Rubio MD, A K Malhotra MD, C U Correll MD, J M Kane MD); Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA (J M Rubio, M John PhD, A K Malhotra, C U Correll, J M Kane); Center for Psychiatric Neuroscience, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA (J M Rubio, G Schoretsanitis MD, M John, D Guinart MD, A K Malhotra, C U Correll, J M Kane); Department of Forensic Psychiatry, University of Eastern Finland, Nivanniemi Hospital, Kuopio, Finland (J Tiihonen MD, H Taipale PhD); Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (J Tiihonen, H Taipale); Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council, Stockholm, Sweden (J Tiihonen); School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland (H Taipale); and Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany (C U Correll)

Correspondence to:
Dr Jose M Rubio, Department of Psychiatry, The Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY 11004, USA
jrubio13@northwell.edu

Original Article

*Equal contribution.

Cite this article: Rubio JM, Taipale H, Correll CU, Tanskanen A, Kane JM, Tiihonen J (2019). Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. *Psychological Medicine* 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001296>

Received: 11 February 2019

Revised: 22 April 2019

Accepted: 14 May 2019

Key words:

Adherence; long-acting injectable; relapse; schizophrenia

Author for correspondence:

Jose M. Rubio, E-mail: jrubio13@northwell.edu

Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study

Jose M. Rubio^{1,2,3}, Heidi Taipale^{4,5,6}, Christoph U. Correll^{1,2,3,7},
Antti Tanskanen^{4,5}, John M. Kane^{1,2,3,*} and Jari Tiihonen^{4,5,8,*}

¹Division of Psychiatry Research, The Zucker Hillside Hospital, 75-59 263rd St, Glen Oaks, NY 11004, USA;

²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY 11550, USA; ³The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY 11030, USA; ⁴Department of Forensic Psychiatry,

Niuvanniemi Hospital, University of Eastern Finland, Niuvankuja 65, FI-70240 Kuopio, Finland; ⁵Department of

Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Tomtebodavägen 18A, 5th floor, SE-171 77 Stockholm, Sweden;

⁶School of Pharmacy, University of Eastern Finland, PO Box 1627, SE-70211 Kuopio, Finland; ⁷Department of Child

and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany and ⁸Stockholm County Council,

Stockholm Health Care Services, Norra Stationsgatan 69, SE-113 64 Stockholm, Sweden

Abstract

Background. There is uncertainty about the incidence of breakthrough psychosis in treatment adherent patients, and the role that factors, such as cumulative antipsychotic exposure, play in this phenomenon.

Methods. In a nationwide cohort of individuals treated for schizophrenia-spectrum disorders in Finland between 1 January 1996 and 31 December 2015, ‘Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance Medication’ (BAMM) was defined as hospitalization for psychosis despite ongoing continuous treatment with long-acting injectable antipsychotics (LAIs) or oral antipsychotics (OAPs) for ≥ 8 weeks. Incidence rates, survival curves, and risk factors were presented.

Results. In a cohort of 16 031 continuous LAI treatment episodes with virtually assured adherence [median duration = 441 days, interquartile range (IQR) = 155–1277], BAMM incidence was 31.5%. For 42 867 OAPs treatment episodes (median duration = 483 days, IQR = 167–1491), for whom adherence was modeled by the PRE2DUP method, BAMM incidence was 31.1%. Factors related to illness instability at treatment onset were associated with BAMM, although median time to BAMM was 291 days (IQR = 121–876) for LAIs and 344 days (IQR = 142–989) for OAPs, and 27.4% ($N = 1386$) of the BAMM events in the LAI, and 32.9% ($N = 4378$) in the OAP group occurred despite >1 year since last hospitalization at treatment onset. Cumulative antipsychotic exposure was not a consistent risk factor.

Conclusion. BAMM was relatively common even when adherence was confirmed with LAIs. Illness instability at treatment onset accounted for most cases, but relapse after years of continuous treatment was still prevalent. There was insufficient evidence to support causality between cumulative antipsychotic exposure and BAMM. Future research needs to address the role of symptom severity and neurobiology in BAMM.

Antipsychotic drugs show great efficacy in relapse-prevention (Leucht *et al.*, 2012), yet most individuals with schizophrenia experience multiple relapses over the course of the illness (Carbon and Correll, 2014). Treatment interruption plays an important role in psychosis relapse (Robinson *et al.*, 1999), but a relapse may still occur despite ongoing antipsychotic drug treatment (Alphs *et al.*, 2016). The phenomenon of psychosis relapse despite ongoing antipsychotic treatment is what we refer to by ‘Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance Medication’ (BAMM) (Rubio and Kane, 2017).

The challenges in controlling for treatment adherence results in treatment non-adherence as a potential confound in this type of research, since the level of exposure to antipsychotic drugs at the time of relapse is uncertain (Kane *et al.*, 2013). However, the study of this phenomenon in individuals continuously treated with long-acting injectable antipsychotics (LAIs), where drug exposure is assured, virtually removes this potential confounder (Rubio and Kane, 2017). In relapse-prevention controlled trials with these formulations (Kishimoto *et al.*, 2013, 2014), the pooled relapse rate during ongoing treatment is 28% (95% confidence interval 24–31%) over a mean follow-up period of 71.5 (standard deviation = 37.0) weeks. This suggests that despite the established efficacy of these drugs in preventing relapse (Leucht *et al.*, 2012), BAMM is a relatively common phenomenon in the treatment of schizophrenia.

Although controlled trials of LAIs provide a great level of detail of symptom severity and antipsychotic exposure, they may enroll a disproportionate number of patients with better treatment adherence and lower illness severity. How this incidence translates to the real-world is less well understood, since the replication of this research in settings with greater external validity or longer follow-up has been limited. In an influential study, Wunderink *et al.*

(2013) followed individuals with early psychosis, some of whom were treated with antipsychotic maintenance, for up to 7 years. Among those with maintenance treatment, 68.6% relapsed. These high rates of relapse despite ongoing antipsychotic treatment have been replicated by other naturalistic samples (Harrow *et al.*, 2014), which has resulted in warnings about the potential risk of chronic antipsychotic treatment contributing to worse outcomes and breakthrough psychosis (Murray *et al.*, 2016). However, these results remain controversial, as non-adherence with antipsychotic maintenance treatment cannot be ruled out, the cumulative exposure to antipsychotic drugs after diagnosis was not recorded in these studies, and selection and attrition bias may have influenced these estimates (Goff *et al.*, 2017; Correll *et al.*, 2018).

Data on the factors associated with BAMB are also limited. To date, only one *post-hoc* analysis of a randomized controlled trial of LAI risperidone for relapse prevention in schizophrenia has studied the risk factors for BAMB without the confounder of non-adherence. In this study Alphs *et al.* (2016) found that longer illness duration was associated with a greater likelihood of breakthrough psychosis. To our knowledge, data from epidemiologic samples where treatment exposure is assured is lacking. Epidemiologic studies of schizophrenia have found that worse premorbid functioning (Robinson *et al.*, 1999), cannabis use (Foti *et al.*, 2010), and treatment with first-generation antipsychotics (FGAs) (Mojtabai *et al.*, 2003), are associated with greater risk of relapse after controlling for antipsychotic exposure. However, these associations might still be partly confounded by treatment interruptions since they adjusted for antipsychotic use in the entire cohort, instead of studying only individuals with continuous treatment. In particular, some of these studies have also suggested dopaminergic supersensitivity as a potential pathophysiological mechanism involved in the long-term reduction of antipsychotic efficacy (Murray *et al.*, 2016). This theory assumes that the cumulative exposure to antipsychotics, all of which block the dopamine D2 receptor (Seeman and Lee, 1975), would result in a compensatory upregulation of the D2 receptor (Seeman *et al.*, 2005). Although D2 receptor upregulation has been demonstrated in animal models (Samaha *et al.*, 2007), clinical evidence of this phenomenon has been limited (Leucht and Davis, 2017), resulting in controversy.

The characterization of BAMB is important to understand the long-term course of illness in individuals with psychosis receiving antipsychotic treatment, the mechanisms of relapse in psychosis, and the effectiveness of chronic antipsychotic treatment. However, this literature is limited by relatively short follow-up periods, insufficient monitoring of antipsychotic adherence and cumulative antipsychotic exposure, and possible selection or attrition bias. Furthermore, few clinical trials or naturalistic studies have examined the risk factors associated with this clinical outcome in individuals whose adherence to antipsychotic drugs can be confirmed.

National registries overcome some of these limitations. This epidemiological method allows for long-term observations that capture a substantial proportion of the course of illness of individuals with chronic conditions, while providing lifetime measurements of covariates and mitigating selection and attrition biases.

Here, we use the National Registry of Finland to expand on the descriptive epidemiology of relapse in psychosis. We analyze data from individuals with a schizophrenia spectrum disorder receiving >8 weeks of continuous antipsychotic treatment in the outpatient setting in Finland between 1996 and 2015, using

hospitalization for psychosis as a proxy of BAMB. Our objective is to generate descriptive data on:

- (1) Incidence rate and time to hospitalization for psychosis
- (2) Associations between baseline and treatment-related characteristics and hospitalization for psychosis
- (3) The relationship between the first and subsequent hospitalizations despite treatment
- (4) The role of factors that could result in the inappropriate designation of BAMB in a naturalistic sample [i.e. treatment-resistant schizophrenia (TRS) or relatively short periods of clinical stability prior to hospitalization for psychosis].

Since the route of administration of antipsychotics is critical in the potential confounding of non-adherence (Kane *et al.*, 2013), the analyses will be conducted separately for LAI and oral antipsychotic (OAP) treatment. Data for treatment episodes with OAPs will be adjusted for potential non-adherence using a predictive model, whereas this will not be necessary for LAIs, in which treatment exposure is assured.

Methods

Study population

The prevalent cohort from the nationwide population included all individuals residing in Finland with a schizophrenia spectrum diagnosis (ICD-10 F20, F25, ICD8-9295) contained in the Hospital Discharge register between 1 January 1996 and 31 December 2014. The incident cohort was the subset of individuals whose diagnosis occurred during 1996–2014 and had not used antipsychotics during the year preceding the index hospitalization. Since the Finnish healthcare system has a single payer, all the individuals in the country that were ever hospitalized were included.

Medication exposure

Medication use from the Prescription Register included reimbursed medication expenditures during outpatient care. Antipsychotics were categorized using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification as ATC code N05A, excluding lithium (ATC code N05AN01). Treatment episodes of all antipsychotics, except clozapine (ATC code N05AH02), were included, as this antipsychotic is prescribed to patients with TRS who have already failed multiple previous trials (Hasan *et al.*, 2012). Treatment episodes were further categorized by drug formulation into LAIs and OAPs. This allowed us to study the phenomenon during treatment episodes with a more conservative estimate of treatment continuity given the assured exposure and pharmacokinetic properties of LAIs (Correll *et al.*, 2016).

Only continuous treatment episodes were included in the analyses, which were defined as periods of outpatient treatment in which drugs had been dispensed uninterrupted for at least 8 weeks, according to the PRE2DUP method. This method, explained in detail elsewhere (Tanskanen *et al.*, 2015), has substantial reliability predicting antipsychotic serum concentrations for OAPs ($K = 0.69$, 95% CI 0.65–0.72) (Forsman *et al.*, 2018), and virtually exact reliability for LAIs. The minimum duration of 8 weeks is justified by the finding of most antipsychotic formulations achieving minimal therapeutic serum concentration within this period (even though steady state is not reached yet) (De

Cuyper *et al.*, 1986; Baumann *et al.*, 2004; Wilson, 2004; Mallikaarjun *et al.*, 2013; Mitchell *et al.*, 2013; Rossenu *et al.*, 2015). Switches between antipsychotics were treated as a single episode, as long as there were no interruptions in treatment. Combinations of LAIs and OAPs formulations were treated as LAI, as continuous antipsychotic exposure would have been delivered by the LAI, even if the OAP was not taken daily. The cumulative dose of antipsychotics was measured to account for the total antipsychotic exposure when LAIs and OAPs were combined. Switches between periods of LAI and OAP use were deemed separate episodes, even if they were continuous. This allowed taking into consideration the greater risk of non-adherence when there was a transition from LAIs to OAPs. The follow-up was censored at discontinuation of use, death, and end of study follow-up.

Outcomes

The primary outcome was hospitalization due to psychotic disorder (ICD-10 codes F20–29) after 8 weeks of continuous outpatient treatment. This was referred to as psychosis Breakthrough on Antipsychotic Maintenance Medication (BAMM). As a proxy, hospitalization for psychosis corresponds with high specificity with relapse (Addington *et al.*, 2013), and is commonly used as a criterion of relapse in maintenance trials (Csernansky *et al.*, 2002), and naturalistic studies (Tiihonen *et al.*, 2017). The secondary outcomes were any psychiatric hospitalization and any hospitalization. Also, since the main outcome referred only to the first hospitalization in order to avoid over-representation of patients with multiple BAMM events, a BAMM event that was preceded by another BAMM event was added as a secondary outcome. Psychiatric and medical hospitalization data were derived from the Hospital Discharge Register as inpatient stay in a psychiatric ward ≥ 24 h. The period of observation was 1 January 1996 to 31 December 2015.

Models and covariates

The study population was analyzed separately for LAI and OAP treatment episodes. For each one of these groups, we conducted a prospective cohort model in which covariates were measured at treatment onset, and a retrospective case-control model that measured exposure to covariates between beginning and end of the treatment episode. This allowed us to study individuals' characteristics at treatment onset (prospective analyses) and characteristics of the treatment (retrospective analyses) in their association with BAMM. We replicated the cohort model in the subset of individuals who were diagnosed after 1996 (incident cohort) (online Supplementary Table 1s). The case-control model was conducted in the incident cohort, as treatment characteristics were fully available only for this subset of the sample. The covariates included in the model were: gender, age, comorbidity, duration of illness, type of psychotic disorder, number of previous hospitalizations, time since last hospital discharge when the treatment episode was initiated, and co-treatment with other psychotropics. The following highly skewed continuous variables that did not allow parametric testing were categorized for the analyses as follows: age ≤ 30 , 31–40, 41–50, 51–60, >60 years old; number of hospitalizations 0–3, 4–6, >6 ; time since hospitalization <2 , 2–12, >12 months; duration of treatment episode 2–6, 6–12, >12 months. Since categorization of skewed continuous variables can be arbitrary, we conducted a sensitivity analysis using the

median split of these four non-normally distributed, continuous variables instead. For the retrospective case-control model, we measured cumulative drug doses over the course of treatment in defined daily doses (DDD) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). A DDD of 1 reflects the typical therapeutic dose for a particular drug (correspondence with milligram dosing for each drug at https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Cumulative exposure was categorized in quartiles (with 1st corresponding to the lowest cumulative dose and 4th to the largest). Correspondence of each quartile to DDDs for each drug class can be found in online Supplementary Table 2s. Definitions of all the covariates are explained in detail in online Supplementary Table 3s.

Statistical analysis

We estimated the incidence rate of BAMM per 10 person-years of continued antipsychotic use, and the incidence of BAMM for secondary outcomes. Also, we calculated Kaplan–Meier survival curves for each model to estimate cumulative incidence rates and median treatment episode duration until BAMM. Only the first treatment episode for each individual was used for the analyses. Since the LAI and OAP groups were treated as separate analyses, individuals who were treated with LAI and OAP during the follow-up period contributed to the analyses with their first continuous treatment episode of either type as long as it was >8 weeks. Episodes were censored at the time of treatment discontinuation, switch between LAIs and OAPs, participant's death or end of follow-up. To estimate the risk of non-adherence between the last drug dispensing and the end of the treatment episode, we measured the time gap between these two events, and compared them between episodes ending in BAMM and those that did not, with the assumption that if BAMM was preceded by a longer period between treatment episodes than no BAMM, there would have been greater opportunity for non-adherence in the former.

After categorizing variables with skewed distribution, we conducted univariable and multivariable analysis for the prospective cohort model using a Cox proportional hazards regression, and a conditional logistic regression analysis for the retrospective nested case-control model. All models were conducted for LAIs and OAPs separately. Threshold for statistical significance was Bonferroni corrected for multiple comparisons (p value $<0.05/23$ covariates = 0.00217). Covariates significantly associated with BAMM, that were present in at least 1% of the sample for each category (BAMM and no BAMM) were entered in the multivariable analyses, as long as they were not correlated at $r < 0.3$, in which case the one with the lowest association was dropped to prevent multicollinearity.

Sensitivity analyses were conducted to examine the role of factors that could potentially contribute to an inappropriate designation of breakthrough psychosis (i.e. TRS or relatively short periods of stability prior to BAMM), in two conservative scenarios: (1) excluding subjects who had had ≥ 3 different antipsychotics prescribed for >6 weeks during their lifetime (i.e. sensitive proxy for TRS) in the incident LAI and OAP groups, and (2) comparing the associations of covariates with BAMM events in treatment episodes with $<$ median duration *v.* BAMM events in episodes with $\geq$ median duration, in prevalent LAI and OAP groups.

The analyses were not meant to serve as a comparison between LAI and OAP treatment, since the prognostic characteristics of these groups may not be comparable.

Table 1. Timeline characteristics in days of continuous antipsychotic treatment episodes stratified according to Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance (BAMM) status

Number of users ^a	Prevalent cohort		Incident cohort	
	LAI (N = 16 031)	OAP (N = 42 867)	LAI (N = 1743)	OAP (N = 5627)
Treatment duration in days, median (IQR)	441 (155–1277)*	483 (167–1491)*	324 (141–966)*	352 (138–1049)*
BAMM	291 (121–876)	344 (142–989)	195 (109–569)	259 (120–723)
No BAMM	531 (185–1500)	578 (184–1781)	384 (147–1067)	395 (148–1227)
Time between last drug dispensing and end of treatment episode in days, median (IQR)	39 (17–72)*	54 (24–95)*	41 (17–74)*	61 (29–101)*
BAMM	34, (16–63)	38 (17–73)	35 (14–61)	43 (18–81)
No BAMM	42, (19–77)	61 (29–101)	43 (19–79)	66 (36–104)

**p* value between BAMM and no BAMM <0.001.

^aOnly the first eligible treatment episode was included for each patient was included in the analysis. Since OAP and LAI were analyzed separately, individuals with LAI and OAP treatment episodes eligible for the analysis were included in both analyses. Therefore, the sum of individuals in the LAI (N = 16 031) and OAP (N = 42 867) model is larger than the total N of the cohort (N = 47 964).

Results

Characteristics of continuous treatment episodes and incidence rates of BAMM

Altogether, 47 964 individual participants constituted the prevalent cohort. Over 20 years, there were a total of 16 031 continuous treatment episodes ≥ 8 weeks, corresponding with 42 138 person-years in the LAI group, and 42 867 treatment episodes ≥ 8 weeks, corresponding with 131 666 person-years in the OAP group. The median duration of all treatment episodes was 441 (IQR = 155–1277) and 483 (IQR = 167–1491) days respectively, in both cases being significantly shorter for individuals with BAMM ($p < 0.001$). The gap between the last drug dispensing and end of follow-up for all treatment episodes was a median of 39 days (IQR = 17–72) for LAIs and 54 days (IQR = 24–95) for OAPs. In both cases, treatment episodes ending in BAMM compared with those without BAMM had a significantly shorter ($p < 0.001$) gap between last dispensing and end of treatment episode (Table 1).

The incidence rate for BAMM per 10 person-years was 1.20 (95% CI 1.19–1.20) during LAI treatment episodes, and 1.01 (95% CI 1.01–1.01) during OAP episodes. The cumulative probability of BAMM was 31.5% during continuous LAI episodes, 31.1% during OAP episodes (Table 2). Consistently across all models, the cumulative incidence of BAMM over time had a concave-shaped survival curve (Fig. 1).

Associations between characteristics at treatment onset and BAMM (prospective cohort model)

After adjusting for other covariates, BAMM was significantly associated with younger age, higher number of previous hospitalizations, shorter time since last discharge, and use of antidepressants and benzodiazepines at baseline in the LAI group. For the OAP group: younger age, schizoaffective disorder, higher number of previous hospitalization, shorter time since last discharge, and prescription of benzodiazepines and *z*-drugs at baseline were associated with greater risk of BAMM, while cardiovascular disease was associated with a lower risk of BAMM (Table 3).

In the incident cohort, only greater number of previous hospitalizations and antidepressant use at baseline were associated with greater risk of BAMM in the LAI group, whereas younger age,

number of previous hospitalizations, and time since last discharge were associated with greater risk of BAMM in the OAP group (online Supplementary Table 1s).

Associations between characteristics of the treatment and BAMM (retrospective case-control model)

After adjusting for other covariates, in the LAI group, only the top quartile of cumulative antipsychotic exposure was significantly associated with BAMM. For OAPs, the risk was lower during continuous treatment with SGAs than with FGAs, there was a dose related risk of BAMM with cumulative antipsychotic exposure, and also risk was higher for individuals with the largest cumulative dose of benzodiazepines (Table 4).

Characteristics of continuous treatment episodes and incidence rates of subsequent BAMM

Following a BAMM episode, individuals re-challenged with an antipsychotic other than clozapine presented with 3.32 (95% CI 3.31–3.34) events per 10 person-years and 49.7% cumulative probability of a following BAMM in LAI treatment episodes and 2.22 (95% CI 2.22–2.23) per 10 person-years and 53.5% cumulative probability of BAMM in OAP treatment episodes, with a median time to event of 172 (IQR = 96–394) days in the LAI group and 238 (IQR = 116–623) days in the OAP group (online Supplementary Table 4s and Figs 1s and 2s).

Sensitivity analyses

A total of 29.1% ($n = 507$) of the LAI group and 7.7% ($n = 432$) of the OAP group in the incident cohort met the proxy criteria for TRS. In a multivariable model with the subjects that did not meet these criteria; younger age, greater number of hospitalizations, suicidality, and antidepressant treatment at baseline were associated with BAMM in the LAI cohort, whereas the same variables plus male gender, shorter time since last hospitalization, and top quartile of antipsychotic cumulative dose were associated with BAMM in the OAP group (online Supplementary Table 5s).

Greater than six previous hospitalizations and top quartile of antipsychotic and antidepressant cumulative dose were more likely to be associated 'early' than 'late' BAMM in a median

Number of users ^a	Prevalent cohort			Incident cohort		
	LAI (<i>N</i> = 16031)		OAP (<i>N</i> = 42 867)	LAI (<i>N</i> = 1743)		OAP (<i>N</i> = 5627)
	Incidence rate per 10 person-years (95% CI)	Cumulative probability of BAMM (%)	Incidence rate per 10 person-years (95% CI)	Cumulative probability of BAMM (%)	Incidence rate per 10 person-years (95% CI)	Cumulative probability of BAMM (%)
Outcome						
Primary						
Hospitalization due to psychosis	1.20 (1.19–1.20)	31.51	1.01 (1.01–1.01)	31.08	1.15 (1.14–1.16)	22.14 1.12 (1.12–1.13) 25.63
Secondary						
Hospitalization due to psychiatric conditions	1.40 (1.39–1.40)	36.72	1.26 (1.25–1.26)	38.72	1.35 (1.34–1.36)	25.93 1.36 (1.35–1.36) 30.96
Any hospitalization	2.05 (2.05–2.06)	54.05	1.95 (1.94–1.95)	59.83	1.74 (1.73–1.76)	33.56 1.82 (1.82–1.83) 41.57

split, whereas for the OAP group this was true for the same variables plus younger age, shorter time since last hospital discharge, and greater cumulative benzodiazepine dose (online Supplementary Table 6s).

Additionally, we measured the proportion of BAMM events that occurred in individuals without hospitalizations within the last year prior to treatment onset as a conservative measure of clinical stability, finding that this occurred in 27.4% ($N = 1386$) of the BAMM events in the LAI group, and 32.9% ($N = 4378$) of the OAP group, with a median time to BAMM of 780 (IQR = 309–1726) and 775 (IQR = 295–1879) days respectively (online Supplementary Table 7s).

In the sensitivity analysis that used median split instead of categorized age, number of hospitalizations, time since hospitalization, and duration of the treatment episode were basically unchanged to the categorized outcomes. Results for the LAI analyses in the prevalent cohort were: age <median HR = 1.40 (1.32–1.48), number of hospitalizations >median HR = 2.02 (1.90–2.14), and time since last hospitalization <median HR = 1.81 (1.70–1.92). Results for the OAP analyses were: age <median HR = 1.43 (1.38–1.49), number of hospitalizations >median HR = 1.82 (1.76–1.90), time since last hospitalization <median HR = 2.13 (2.05–2.21).

Discussion

This nationwide cohort of individuals with schizophrenia represents the largest epidemiological dataset to date of breakthrough psychosis. During up to 20 years of observation, about one-third of individuals continuously treated were hospitalized for psychosis, which highlights that this is a common phenomenon and a public health concern. These data suggest that a large proportion of these events concentrate early on after treatment onset and that factors related to illness instability play an important role; however, in a sizeable proportion of cases, relapse occurred despite long periods of continuous antipsychotic treatment.

National registries are the only currently available resource that can provide long-term precise data on cumulative antipsychotic exposure while mitigating selection and attrition biases, generating statistically powerful data with large external validity on questions regarding treatment exposure. That being said, several limitations need to be taken into account. First, the analyses make the assumption that all purchased OAPs were consumed, which could have resulted in some cases relapsing without sufficient antipsychotic exposure if this was not true. Nevertheless, the PRE2DUP method has substantial reliability predicting antipsychotic serum concentrations (Forsman *et al.*, 2018), which makes this risk is relatively low, and virtually non-existent for LAIs. Furthermore, the gap between the last drug dispensing and end of the episode was shorter for individuals with BAMB, suggesting less opportunity for non-adherence. Second, since the entire population was included in the analyses, there were limitations inherent to lack of randomization. Therefore, the data did not allow comparisons between the LAI and OAP groups, but rather reflects on the characteristics of BAMB for each one of these treatments in the real world. The worse prognosis in the LAI group compared with the OAP group explains the similar event rates, although LAIs are known to perform better than OAPs in preventing relapse under equal prognostic circumstances upon treatment onset (Kishimoto *et al.*, 2014). Third, given the lack of data on symptom severity in national cohorts, symptom improvement over the initial 8 weeks of treatment or relapse

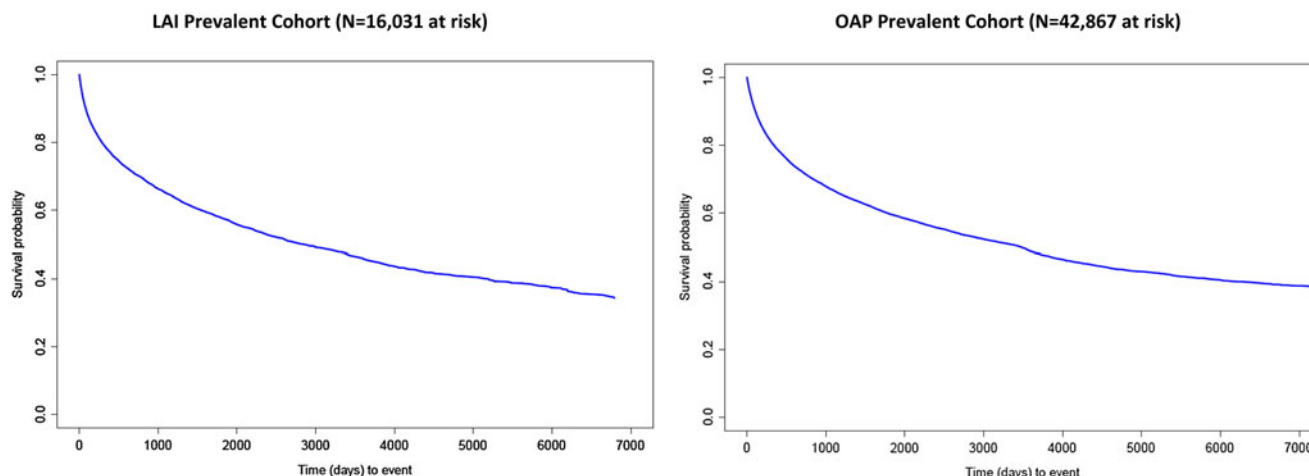


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for time to Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance (BAMM) during continuous antipsychotic treatment.

upon hospitalization cannot be confirmed. However, the median time of continuous outpatient antipsychotic treatment prior to BAMM was over 9 months, reflecting reasonably long stability prior to relapse in the vast majority of the sample. Also, rather than by symptom severity, relapse was defined by hospitalization for psychosis. Nevertheless, hospitalization is a specific proxy of relapse (Addington *et al.*, 2013) and a criterion for relapse in most clinical trials (Csernansky *et al.*, 2002). Furthermore, hospitalization for psychosis excludes other reasons for hospitalization (i.e. suicidality). Some of these limitations may be overcome by using other approaches (i.e. relapse-prevention trials), yet at the expense of the external validity and shorter observation periods, so these approaches to study BAMM should be seen as complementary rather than competitive.

The survival curve revealed that most events concentrated within the initial 9 months of treatment, which along with the association of factors related with illness instability at treatment onset (i.e. time since last discharge and number of hospitalizations), suggests that in this sample a substantial proportion of the cases of hospitalization occurred in the context of limited clinical stability throughout treatment. However, the sensitivity analyses show that for individuals that surpassed 9 months of continuous treatment, clinical instability at baseline was less of a contributing factor, and about a third of events were in individuals whose last hospitalization had occurred >1 year before treatment onset. Failure to maintain months of clinical stability despite continuous antipsychotic treatment may be related to the clinical presentation of 'late-onset TRS', as it has been described and replicated in the Genetics And Psychosis (GAP) (Lally *et al.*, 2016) and the Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses (AESOP-10) studies (Demjaha *et al.*, 2017). In these studies, 30% and 16% of cases, respectively, had responded to antipsychotics prior to meeting criteria for TRS. This clinical presentation, in which there was an initial antipsychotic response, later followed by recurrence of symptoms despite antipsychotic exposure has been described before in relationship to relapse although not removing the confounder of treated non-adherence (Takeuchi *et al.*, 2018). This phenomenon could have different pathophysiological correlates than treatment responsive schizophrenia, or TRS from illness onset. Longitudinal studies of continuously treated patients that can characterize symptom severity and neurobiological correlates are necessary.

The only variable associated with a lower risk of BAMM was cardiovascular comorbidity in the OAP sample. Reasons for this potentially 'protective' effect could include greater antipsychotic adherence with a subsequent greater likelihood of adverse cardiovascular morbidity, or greater health care utilization and diagnosis of cardiovascular conditions, so that psychiatric worsening may be more likely to be contained in settings other than the psychiatric hospital.

The finding of substantially larger cumulative incidence and shorter time to event among individuals who were challenged with another antipsychotic other than clozapine after a BAMM episode suggests that in a relevant number of cases BAMM may be a manifestation of the development of TRS. However, the prognostic ability of BAMM to predict TRS remains an empirical question. If BAMM proves to be a sensitive predictor of TRS, it could be used to expedite this designation and treatment with clozapine, both of which are inordinately delayed (Thien and O'Donoghue, 2018). Given recent recommendations by authors of acute trials in first episode psychosis to switch to clozapine after the first failed trial (Kahn *et al.*, 2018), this paradigm should be further investigated.

The long-term follow-up, representative sample, and measurement of cumulative antipsychotic exposure following the diagnosis of schizophrenia are strengths of the study to address the role of dopamine supersensitivity in BAMM. The finding that BAMM was more likely in younger individuals early in the course of illness and that most events concentrated early after treatment onset instead of later, when greater cumulative antipsychotic exposure has been accrued, does not support a causal association between chronic antipsychotic exposure and BAMM. This being said, we observed a dose-related risk between cumulative dose of antipsychotic and BAMM, which was not consistently replicated in most of the secondary analyses, and may be likely confounded by indication (i.e. sicker patients receiving higher doses) (Dold *et al.*, 2015).

The questions raised by this research about the course of symptom severity in individuals with chronic antipsychotic treatment have translational implications. There is an accumulating body of evidence suggesting distinct pathophysiological mechanisms for treatment responsive psychosis and TRS (Demjaha *et al.*, 2012; Howes and Kapur, 2014; Mouchlianitis *et al.*, 2016). While psychotic symptoms in individuals who respond to antipsychotic treatment have been associated with dopaminergic mechanisms

Table 3. Associations between characteristics at treatment onset and Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance (BAMM) (prospective cohort model)

Variable	LAI N=16 031				OAP N=42 867			
	BAMM (N,%) N = 5051	No BAMM (N,%) N = 10 980	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	BAMM (N,%) N = 13 321	No BAMM (N,%) N = 29 546	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Sociodemographic variables								
Male gender	2637 (52.2%)	5402 (49.2%)	1.08 (1.02–1.14)		6689 (50.2%)	13863 (46.9%)	1.09 (1.05–1.13)	0.99 (0.95–1.02)
Age								
≤30	662 (13.1%)	1146 (10.4%)	2.00 (1.79–2.23)	1.87 (1.67–2.09)	3045 (22.9%)	4143 (14.0%)	2.44 (2.30–2.59)	2.01 (1.88–2.14)
31–40	1247 (24.7%)	2069 (18.8%)	1.51 (1.37–1.67)	1.36 (1.23–1.50)	3231 (24.3%)	5037 (17.1%)	1.79 (1.69–1.90)	1.54 (1.45–1.64)
41–50	1556 (30.8%)	2971 (27.1%)	1.21 (1.10–1.33)	1.11 (1.01–1.22)	3247 (24.4%)	6946 (23.5%)	1.32 (1.24–1.40)	1.20 (1.13–1.28)
51–60	962 (19.1%)	2602 (23.7%)	1.02 (0.92–1.12)	0.96 (0.87–1.07)	2140 (16.1%)	5892 (19.9%)	1.18 (1.11–1.26)	1.11 (1.04–1.19)
>60*	624 (12.4%)	2192 (20.0%)	1.00	1.00	1658 (12.5%)	7528 (25.5%)	1.00	1.00
Comorbidity								
Substance use disorders	767 (15.2%)	1690 (15.4%)	1.29 (1.19–1.39)	0.97 (0.90–1.05)	1586 (11.9%)	3846 (13.0%)	1.26 (1.19–1.33)	1.03 (0.98–1.09)
Suicidality	324 (2.9%)	195 (3.9%)	1.17 (1.02–1.35)		380 (2.9%)	752 (2.6%)	1.17 (1.06–1.30)	1.08 (0.97–1.19)
Cancer	102 (2.0%)	312 (2.8%)	0.91 (0.74–1.10)		274 (2.1%)	1008 (3.4%)	0.80 (0.72–0.91)	0.97 (0.86–1.10)
Cardiovascular disease	528 (10.5%)	1569 (14.3%)	0.95 (0.87–1.04)		1406 (10.6%)	5187 (17.6%)	0.79 (0.75–0.83)	0.91 (0.86–0.97)
Intellectual disability	298 (5.9%)	716 (6.5%)	0.85 (0.75–0.95)		622 (4.7%)	1634 (5.5%)	0.84 (0.77–0.91)	0.90 (0.84–0.99)
Cognitive disorders	9 (0.2%)	46 (0.4%)	0.66 (0.34–1.27)		35 (0.3%)	265 (0.9%)	0.48 (0.35–0.66)	
Tardive dyskinesia	3 (0.03%)	3 (0.06%)	5.58 (1.80–17.32)		3 (0.02%)	10 (0.03%)	0.78 (0.25–2.44)	
Diabetes	599 (5.5%)	203 (4.0%)	0.99 (0.86–1.14)		410 (3.1%)	1731 (5.9%)	0.76 (0.69–0.84)	0.92 (0.84–1.02)
Asthma	316 (2.9%)	130 (2.6%)	1.20 (1.01–1.43)		312 (2.3%)	934 (3.2%)	1.03 (0.92–1.16)	
Illness characteristics								
Disease duration								
≤5 years	1420 (28.1%)	3624 (33.0%)	1.08 (1.01–1.16)		6591 (49.5%)	12964 (43.9%)	1.56 (1.50–1.62)	
5–15 years	1452 (28.8%)	2895 (26.4%)	1.06 (0.99–1.13)		2957 (22.2%)	6382 (21.6%)	1.13 (1.08–1.19)	
>15 years*	2179 (43.1%)	4461 (40.6%)	1.00	1.00	3773 (28.3%)	10200 (34.5%)	1.00	1.00
Type of psychotic disorder in the latest hospitalization								
Schizophrenia	3560 (70.5%)	7748 (70.6%)	1.22 (1.13–1.32)	0.94 (0.87–1.02)	8837 (66.3%)	18903 (64.0%)	1.42 (1.36–1.49)	1.06 (1.01–1.11)
Schizoaffective disorder	707 (14.0%)	1403 (12.8%)	1.49 (1.35–1.65)	1.0 (0.90–1.12)	2349 (17.6%)	4467 (15.1%)	1.70 (1.60–1.80)	1.17 (1.10–1.25)
Other psychoses*	784 (15.5%)	1829 (16.7%)	1.00	1.00	2135 (16.0%)	6176 (20.9%)	1.00	1.00
Treatment history								

(Continued)

Table 3. (Continued.)

Variable	LAI N=16 031				OAP N=42 867			
	BAMM (N,%) N = 5051	No BAMM (N,%) N = 10 980	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	BAMM (N,%) N = 13 321	No BAMM (N,%) N = 29 546	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Number of previous hospitalizations								
0–3*	949 (18.8%)	3728 (34.0%)	1.00	1.00	5840 (43.8%)	17558 (59.4%)	1.00	1.00
4–6	1109 (22.0%)	2984 (27.2%)	1.34 (1.23–1.46)	1.32 (1.21–1.44)	3104 (23.3%)	6160 (20.9%)	1.41 (1.35–1.47)	1.50 (1.44–1.57)
>6	2993 (59.3%)	4268 (38.9%)	2.47 (2.30–2.66)	2.38 (2.21–2.57)	4377 (32.9%)	5828 (19.7%)	2.18 (2.10–2.27)	2.40 (2.30–2.50)
Time since hospital discharge								
<2 months	3033 (60.1%)	5561 (50.7%)	2.36 (2.21–2.52)	2.07 (1.93–2.22)	7339 (55.1%)	11704 (39.6%)	2.51 (2.41–2.60)	2.21 (2.11–2.30)
2–12 months	632 (12.5%)	1213 (11.1%)	1.97 (1.79–2.16)	1.58 (1.43–1.73)	1604 (12.0%)	3113 (10.5%)	2.21 (2.09–2.34)	1.79 (1.69–1.90)
<12 months*	1386 (27.4%)	4206 (38.3%)	1.00	1.00	4378 (32.9%)	14729 (49.9%)	1.00	1.00
Co-treatment								
Antidepressants	847 (16.8%)	1467 (13.4%)	1.52 (1.41–1.639)	1.29 (1.19–1.39)	3324 (24.9%)	7255 (24.5%)	1.14 (1.10–1.19)	1.00 (0.96–1.04)
Benzodiazepines	1455 (28.8%)	2396 (21.8%)	1.50 (1.41–1.59)	1.31 (1.23–1.40)	4057 (30.5%)	7927 (26.8%)	1.21 (1.16–1.25)	1.12 (1.08–1.17)
Z-drugs	381 (7.5%)	681 (6.2%)	1.36 (1.22–1.51)	1.12 (1.01–1.24)	1049 (7.9%)	2332 (7.9%)	1.21 (1.14–1.29)	1.14 (1.07–1.22)
Antiparkinsonian drugs	981 (19.4%)	1992 (18.1%)	0.97 (0.90–1.04)		1448 (10.9%)	2827 (9.6%)	1.04 (0.99–1.1)	
Lithium	525 (4.8%)	298 (5.9%)	1.27 (1.13–1.43)	1.03 (0.91–1.17)	904 (6.8%)	1720 (5.8%)	1.17 (1.10–1.25)	0.99 (0.92–1.06)
Mood stabilizers	1057 (9.6%)	565 (11.2%)	1.40 (1.29–1.53)	1.09 (0.99–1.19)	1492 (11.2%)	2694 (9.1%)	1.39 (1.31–1.46)	1.01 (0.95–1.07)
Stimulants	2 (0.04%)	6 (0.05%)	1.41 (0.35–5.64)		5 (0.04%)	14 (0.05%)	1.11 (0.46–2.67)	
Addiction pharmacotherapy	86 (0.8%)	57 (1.1%)	1.92 (1.48–2.50)		99 (0.7%)	189 (0.6%)	1.58 (1.29–1.92)	

*Reference. Significant results after Bonferroni correction ($p < 0.00217$) are bolded.

*Only the first eligible treatment episode was included for each patient was included in the analysis. Since OAP and LAI were analyzed separately, individuals with LAI and OAP treatment episodes eligible for the analysis were included in both analyses. Therefore, the sum of individuals in the LAI ($N = 16\,031$) and OAP ($N = 42\,867$) model is larger than the total N of the cohort ($N = 47\,964$).

Table 4. Associations between treatment episode characteristics and Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance (BAMM) among incident cases (retrospective case-control model)

Number of users ^a	LAI (N = 1154)				OAP (N = 4314)			
	BAMM (N,%) N = 385	Controls (N,%) N = 769	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	BAMM (N,%) N = 1439	Controls (N,%) N = 2875	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Treatment episode characteristics								
Antipsychotic being prescribed at endpoint								
First generation (FGA)*	125 (32.4%)	260 (33.8%)	1.00	1.00	242 (16.82%)	469 (16.31%)	1.00	1.00
Second generation (SGA)	200 (52.0%)	433 (56.3%)	0.97 (0.79–1.19)	0.83 (0.61–1.13)	1059 (73.6%)	2179 (75.79%)	0.93 (0.82–1.06)	0.67 (0.55–0.83)
Combination (FGA+SGA)	60 (15.6%)	76 (9.9%)	1.66 (1.22–2.27)	0.99 (0.62–1.56)	138 (9.6%)	227 (7.9%)	1.25 (1.02–1.53)	0.77 (0.57–1.04)
Cumulative drug dose during treatment episode								
Antipsychotics								
1st Quartile*	42 (10.9%)	250 (32.5%)	1.00	1.00	179 (12.4%)	888 (30.9%)	1.00	1.00
2nd Quartile	62 (16.1%)	224 (29.1%)	1.35 (1.01–1.81)	1.29 (0.87–1.93)	280 (19.5%)	801 (27.9%)	1.45 (1.26–1.67)	1.40 (1.14–1.72)
3rd Quartile	88 (22.9%)	199 (25.9%)	1.73 (1.30–2.30)	1.45 (0.97–2.17)	350 (24.3%)	734 (25.5%)	1.62 (1.41–1.87)	1.45 (1.17–1.80)
4th Quartile	193 (50.1%)	96 (12.5%)	2.53 (1.92–3.34)	1.94 (1.27–2.95)	630 (43.8%)	452 (15.7%)	2.03 (1.76–2.33)	1.72 (1.38–2.14)
Antidepressants								
No use*	278 (72.2%)	626 (81.4%)	1.00	1.00	906 (63.0%)	1929 (67.1%)	1.00	1.00
1st Quartile	23 (6.0%)	40 (5.2%)	1.64 (1.11–2.43)	1.72 (0.99–2.99)	125 (8.7%)	251 (8.7%)	1.19 (1.00–1.42)	
2nd Quartile	16 (4.2%)	46 (6.0%)	1.08 (0.69–1.69)	0.91 (0.50–1.63)	94 (6.5%)	270 (9.4%)	0.97 (0.82–1.16)	
3rd Quartile	27 (7.0%)	37 (4.8%)	1.49 (0.99–2.23)	1.35 (0.77–2.37)	117 (8.1%)	252 (8.8%)	1.13 (0.95–1.34)	
4th Quartile	41 (10.6%)	20 (2.6%)	1.96 (1.37–2.80)	1.64 (0.97–2.79)	197 (13.7%)	173 (6.0%)	1.18 (1.00–1.40)	
Antiparkinsonian drugs								
No use*	321 (83.4%)	664 (86.4%)	1.00	1.00	1337 (92.9%)	2725 (94.8%)	1.00	1.00
1st Quartile	15 (3.9%)	26 (3.4%)	1.07 (0.65–1.76)		30 (2.1%)	33 (1.2%)	1.95 (1.35–2.80)	1.97 (1.17–3.21)
2nd Quartile	13 (3.4%)	32 (4.2%)	1.43 (0.90–2.25)		26 (1.8%)	34 (1.2%)	1.28 (0.87–1.88)	1.41 (0.84–2.35)
3rd Quartile	11 (2.9%)	30 (3.9%)	0.98 (0.58–1.66)		15 (1.0%)	50 (1.7%)	1.14 (0.78–1.66)	1.10 (0.64–1.88)
4th Quartile	25 (6.5%)	17 (2.2%)	1.12 (0.71–1.75)		31 (2.2%)	33 (1.2%)	1.04 (0.69–1.57)	1.11 (0.63–1.95)
Benzodiazepines								
No use*	263 (68.3%)	619 (80.5%)	1.00	1.00	991 (68.9%)	2156 (75.0%)	1.00	1.00
1st Quartile	29 (7.5%)	37 (4.8%)	1.61 (1.07–2.42)	1.18 (0.66–2.11)	106 (7.4%)	185 (6.4%)	1.27 (1.05–1.54)	1.21 (0.93–1.58)
2nd Quartile	28 (7.3%)	42 (5.5%)	2.05 (1.41–2.97)	1.64 (0.97–2.79)	89 (6.1%)	206 (7.2%)	1.12 (0.93–1.36)	1.16 (0.89–1.51)
3rd Quartile	23 (6.0%)	45 (5.9%)	1.86 (1.29–2.68)	1.55 (0.90–2.68)	95 (6.6%)	195 (6.8%)	1.16 (0.96–1.39)	1.12 (0.85–1.46)
4th Quartile	42 (10.9%)	26 (3.4%)	1.64 (1.15–2.36)	1.09 (0.64–1.87)	158 (11.0%)	133 (4.6%)	1.61 (1.35–1.93)	1.68 (1.30–2.19)

(Continued)

Table 4. (Continued.)

Number of users ^a	LAI (N = 1154)				OAP (N = 4314)			
	BAMM (N,%) N = 385	Controls (N,%) N = 769	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	BAMM (N,%) N = 1439	Controls (N,%) N = 2875	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Z-drugs								
No use*	343 (89.1%)	694 (90.3%)	1.00	1.00	1280 (89.0%)	2570 (89.4%)	1.00	1.00
1st Quartile	12 (3.1%)	18 (2.3%)	1.52 (0.86–2.70)		45 (3.1%)	73 (2.5%)	1.35 (1.01–1.79)	
2nd Quartile	10 (2.6%)	20 (2.6%)	1.03 (0.57–1.86)		36 (2.5%)	78 (2.7%)	0.81 (0.59–1.12)	
3rd Quartile	6 (1.6%)	22 (2.9%)	1.33 (0.76–2.34)		19 (1.3%)	95 (3.3%)	0.72 (0.52–1.00)	
4th Quartile	14 (3.6%)	15 (2.0%)	0.61 (0.30–1.24)		59 (4.1%)	59 (2.1%)	1.24 (0.94–1.64)	
Lithium								
No use*	365 (94.8%)	746 (97.0%)	1.00	1.00	1380 (95.9%)	2780 (96.7%)	1.00	1.00
1st Quartile	5 (1.3%)	6 (0.8%)	2.44 (1.00–5.94)		14 (1.0%)	26 (0.9%)	1.31 (0.80–2.16)	
2nd Quartile	2 (0.5%)	9 (1.2%)	1.28 (0.46–3.51)		10 (0.7%)	26 (0.9%)	1.42 (0.91–2.22)	
3rd Quartile	5 (1.3%)	5 (0.7%)	1.42 (0.55–3.66)		12 (0.8%)	29 (1.0%)	1.30 (0.80–2.13)	
4th Quartile	8 (2.1%)	3 (0.4%)	2.46 (1.03–5.88)		23 (1.6%)	14 (0.5%)	0.93 (0.57–1.54)	
Mood stabilizers								
No use*	340 (88.3%)	709 (92.2%)	1.00	1.00	1274 (88.5%)	2557 (88.9%)	1.00	1.00
1st Quartile	12 (3.1%)	15 (2.0%)	1.92 (1.10–3.38)	1.63 (0.72–3.69)	33 (2.3%)	87 (3.0%)	0.94 (0.69–1.28)	
2nd Quartile	6 (1.6%)	21 (2.7%)	0.75 (0.37–1.51)	0.61 (0.24–1.55)	35 (2.4%)	83 (2.9%)	1.38 (1.05–1.80)	
3rd Quartile	9 (2.3%)	15 (2.0%)	2.21 (1.24–3.95)	1.95 (0.86–4.40)	30 (2.1%)	96 (3.3%)	0.65 (0.47–0.89)	
4th Quartile	18 (4.7%)	9 (1.2%)	1.56 (0.88–2.78)	1.52 (0.65–3.60)	67 (4.7%)	52 (1.8%)	1.14 (0.86–1.50)	
Addiction pharmacotherapy								
No use*	365 (94.8%)	755 (98.2%)	1.00	1.00	1396 (97.0%)	2821 (98.1%)	1.00	1.00
1st Quartile	5 (1.3%)	3 (0.4%)	3.33 (1.05–10.56)		6 (0.4%)	18 (0.6%)	0.82 (0.42–1.60)	
2nd Quartile	4 (1.0%)	5 (0.7%)	1.60 (0.60–4.28)		15 (1.0%)	9 (0.3%)	2.36 (1.30–4.29)	
3rd Quartile	4 (1.0%)	5 (0.7%)	14.00 (2.06–95.07)		10 (0.7%)	14 (0.5%)	1.71 (0.94–3.13)	
4th Quartile	7 (1.8%)	1 (0.1%)	1.60 (0.56–4.54)		12 (0.8%)	13 (0.4%)	1.66 (0.89–3.10)	

*Reference. Baseline variables gender, age, comorbidities, number of previous hospitalizations, and time since last hospitalization were included to adjust for in multivariable analysis. Controls were matched for duration of treatment episode. Significant results after Bonferroni correction ($p < 0.00217$) are bolded.

^aOnly the first eligible treatment episode was included for each patient was included in the analysis. Since OAP and LAI were analyzed separately, individuals with LAI and OAP treatment episodes eligible for the analysis were included in both analyses. Therefore the sum of individuals in the LAI ($N = 16\,031$) and OAP ($N = 42\,867$) model is larger than the total N of the cohort ($N = 47\,964$).

(Demjaha *et al.*, 2012), psychotic symptoms have been reported to be associated with dysfunction in non-dopaminergic systems in individuals with TRS (Mouchlianitis *et al.*, 2016). BMM, in which psychosis recurs despite continuous blockade of dopamine D2 receptors, can be a paradigm that may help to disentangle the relationship between treatment responsive psychosis and TRS, and that may advance our understanding of the potentially heterogeneous mechanisms underlying psychotic symptoms. However, this biological research needs to be conducted in parallel with clinical research that better characterizes the phenotype of those who are assumed to have had a substantial clinical response to antipsychotics prior to relapse.

In conclusion, psychosis relapse despite ongoing continuous antipsychotic treatment was a common clinical presentation, affecting one in three individuals with continuous antipsychotic treatment. Although in a sizeable proportion of cases this may occur in the context of limited clinical stability at treatment onset, this is not always the case. There was insufficient evidence to suggest that cumulative antipsychotic exposure plays a causal role in this clinical manifestation, since it was not a consistent risk factor and furthermore BMM was more likely among younger individuals and earlier in the course of treatment, instead of in older individuals and later in the course of treatment as it would have been expected. The mechanisms underlying relapse after long periods of clinical stability and its relationship with TRS needs to be further investigated to inform our understanding of the heterogeneous pathophysiological mechanisms of psychosis.

Author ORCIDs.  Jose M. Rubio, 0000-0002-0056-4135

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0033291719001296>

Financial support. This work was supported by Northwell Health (NY, USA), the Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden), and the Academy of Finland (Grant numbers: 315969, 320107).

Conflict of interest. JMR received consulting honoraria and speaker fees from Lundbeck and Zero Copay Program. CUC has been a consultant and/or advisor to or has received honoraria from: Alkermes, Allergan, Angelini, Boehringer-Ingelheim, Gerson Lehrman Group, Indivior, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, LB Pharma, Lundbeck, MedAvante-ProPhase, Medscape, Merck, Neurocrine, Noven, Otsuka, Pfizer, Rovi, Servier, Sunovion, Supernus, Takeda, and Teva. He has provided expert testimony for Bristol-Myers Squibb, Janssen, and Otsuka. He served on a Data Safety Monitoring Board for Boehringer-Ingelheim, Lundbeck, Rovi, Supernus, and Teva. He received royalties from UpToDate and grant support from Janssen and Takeda. He is also a shareholder of LB Pharma. AT is a member of the advisory board for Janssen-Cilag. JMK has been a consultant and/or advisor to or has received honoraria from: Alkermes, Allergan, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Forum, Genentech, Gerson Lehrman Group, Intra-Cellular Therapies, Janssen/J&J, LB Pharma, Lundbeck, Medscape, Merck, Minerva, Neurocrine, Otsuka, Pierre Fabre, Pfizer, Reviva, Roche, Sunovion, Takeda, and Teva. JK is a shareholder of LB Pharma, and the Vanguard Research Group. JT reports personal fees from the Finnish Medicines Agency (Fimea), European Medicines Agency (EMA), Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, and Otsuka; and is a member of the advisory board for Lundbeck. JT, HT, and AT have participated in research projects funded by grants from Janssen-Cilag and Eli Lilly to their employing institution.

References

Addington DE, Patten SB, McKenzie E and Addington J (2013) Relationship between relapse and hospitalization in first-episode psychosis. *Psychiatric Services* **64**, 796–799.

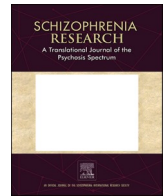
- Alphs L, Nasrallah HA, Bossie CA, Fu D-J, Gopal S, Hough D and Turkoz I (2016) Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy. *International Clinical Psychopharmacology* **31**, 202–209.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsge-meinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* **37**, 243–265.
- Carbon M and Correll CU (2014) Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* **16**, 505–524.
- Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM and Kane JM (2016) The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry* **77**(suppl. 3), 1–24.
- Correll CU, Rubio JM and Kane JM (2018) What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* **17**, 149–160.
- Csernansky JG, Mahmoud R and Brenner R (2002) A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *New England Journal of Medicine* **346**, 16–22.
- De Cuyper H, Bollen J, van Praag HM and Verstraeten D (1986) Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of haloperidol decanoate after loading dose administration. *The British Journal of Psychiatry* **148**, 560–566.
- Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S and Howes OD (2012) Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* **169**, 1203–1210.
- Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, Heslin M, Reininghaus UA, Donoghue K, Lomas B, Charalambides M, Onyejiaka A, Fearon P, Jones P, Doody G, Morgan C, Dazzan P and Murray RM (2017) Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychological Medicine* **47**, 1981–1989.
- Dold M, Fugger G, Aigner M, Lanzenberger R and Kasper S (2015) Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* **166**, 187–193.
- Forsman J, Taipale H, Masterman T, Tiihonen J and Tanskanen A (2018) Comparison of dispensed medications and forensic-toxicological findings to assess pharmacotherapy in the Swedish population 2006 to 2013. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **27**, 1112–1122.
- Foti DJ, Kotov R, Guey LT and Bromet EJ (2010) Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *The American Journal of Psychiatry* **167**, 987–993.
- Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, Zhao J and Lieberman JA (2017) The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* **174**, 840–849.
- Harrow M, Jobe TH and Faull RN (2014) Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine* **44**, 3007–3016.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2012) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry* **13**, 318–378.
- Howes OD and Kapur S (2014) A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British Journal of Psychiatry* **205**, 1–3.
- Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, Arango C, Dazzan P, Drake R, Heres S, Díaz-Caneja CM, Rujescu D, Weiser M, Galderisi S, Glenthøj B, Eijkemans MJC, Fleischhacker WW, Kapur S, Sommer IE; OPTiMiSE study group (2018) Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment

- with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *The Lancet. Psychiatry* 5, 797–807.
- Kane JM, Kishimoto T and Correll CU (2013) Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 12, 216–226.
- Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM and Correll CU (2013) Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of Clinical Psychiatry* 74, 957–965.
- Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM and Correll CU (2014) Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin* 40, 192–213.
- Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, Mondelli V, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Shergil SS, Howes OD, David AS, MacCabe JH, Gaughran F and Murray RM (2016) Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine* 46, 3231–3240.
- Leucht S and Davis JM (2017) Do antipsychotic drugs lose their efficacy for relapse prevention over time? *The British Journal of Psychiatry* 211, 127–129.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G and Davis JM (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2063–2071.
- Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, Forbes RA and Fleischacker WW (2013) Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophrenia Research* 150, 281–288.
- Mitchell M, Kothare P, Bergstrom R, Zhao F, Jen KY, Walker D, Johnson J and McDonnell D (2013) Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an open-label, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics* 35, 1890–1908.
- Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ and Bromet EJ (2003) Atypical antipsychotics in first admission schizophrenia: medication continuation and outcomes. *Schizophrenia Bulletin* 29, 519–530.
- Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V, Beck K, Selvaraj S, Rasquinha N, Waldman A, Turkheimer FE, Egerton A, Stone J and Howes OD (2016) Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophrenia Bulletin* 42, 744–752.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, Di Forti M and Taylor D (2016) Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *The British Journal of Psychiatry* 209, 361–365.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D and Lieberman JA (1999) Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 241–247.
- Rossenu S, Cleton A, Hough D, Crauwels H, Vandeboosch A, Berwaerts J, Eerdeken M, Herben V, De Meulder M, Remmerie B and Francetic I (2015) Pharmacokinetic profile after multiple deltoid or gluteal intramuscular injections of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 4, 270–278.
- Rubio JM and Kane JM (2017) Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance medication (BAMM): what can we learn? *NPJ Schizophrenia* 3, 36.
- Samaha A-N, Seeman P, Stewart J, Rajabi H and Kapur S (2007) ‘Breakthrough’ dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *The Journal of Neuroscience* 27, 2979–2986.
- Seeman P and Lee T (1975) Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188, 1217–1219.
- Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, Grandy DK, Premont RT, Sotnikova TD, Boksa P, El-Ghundi M, O’Dowd BF, George SR, Perreault ML, Männistö PT, Robinson S, Palmiter RD and Talerico T (2005) Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, 3513–3518.
- Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G and Agid O (2018) Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 44, 1036–1042.
- Tanskanen A, Taipale H, Koponen M, Tolppanen A-M, Hartikainen S, Ahonen R and Tiihonen J (2015) From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP). *BMC Medical Informatics and Decision Making* 15, 21.
- Thien K and O’Donoghue B (2018) Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: a literature review. *Early Intervention in Psychiatry* 13, 18–23.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A and Taipale H (2017) Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74, 686–693.
- Wilson WH (2004) A visual guide to expected blood levels of long-acting injectable risperidone in clinical practice. *Journal of Psychiatric Practice* 10, 393–401.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S and Nienhuis FJ (2013) Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 70, 913–920.



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Striatal functional connectivity in psychosis relapse: A hypothesis generating study

Jose M. Rubio^{a,b,c,*}, Todd Lencz^{a,b,c}, Anita Barber^{a,c}, Ashley Moyett^{a,c}, Sana Ali^{a,c},
Franchesca Bassaw^a, Gabriela Ventura^a, Nicole Germano^a, Anil K. Malhotra^{a,b,c,1},
John M. Kane^{a,b,c,1}

^a The Zucker Hillside Hospital, Department of Psychiatry, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA

^b Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hempstead, NY, USA

^c The Feinstein Institute for Medical Research, Center for Psychiatric Neuroscience, Manhasset, NY, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Relapse
Injectable
Resting state functional connectivity

ABSTRACT

Most individuals with psychotic disorders relapse over their course of illness, yet the neural processes that may lead to symptom worsening are poorly understood. Importantly, such processes could be potentially affected by antipsychotic adherence status upon relapse (i.e., relapse despite ongoing antipsychotic maintenance vs following antipsychotic discontinuation), reflecting distinct mechanisms. As a first foray into this question, we aim to compare the striatal connectivity index (SCI), a biomarker derived from striatal resting state functional connectivity predictive of treatment response, by adherence status upon relapse. In order to confirm adherence status upon relapse, we compared individuals treated with long-acting injectable antipsychotics upon relapse (i.e., breakthrough psychosis) ($n = 23$), with individuals who had decided to interrupt antipsychotic treatment and then relapsed ($n = 27$), as well as healthy controls ($n = 26$). We acquired for each individual >10 min of resting state fMRI, to generate functional connectivity maps. Region of interest (ROI) analyses were conducted to calculate SCI values for each participant. These values were entered as dependent variable in a linear regression adjusted for sex and age for which adherence status was the independent variable. Individuals in the breakthrough psychosis group had significantly lower SCI values than healthy controls (Cohen's $d = 0.99$, $p < 0.001$), and non-adherent individuals upon relapse (Cohen's $d = 0.58$, $p = 0.032$), whereas non-adherent individuals had also trend level lower SCI values than healthy controls (Cohen's $d = 0.44$, $p = 0.09$). These results suggest the hypothesis that striatal functional connectivity may be aberrant in psychosis relapse, and that this dysfunction may be greater among individuals who developed relapse despite ongoing antipsychotic treatment.

1. Introduction

Most individuals with schizophrenia-spectrum disorders will experience psychosis relapse several times throughout the course of their illness (Kahn et al., 2015). Relapse is associated with societal and personal burden, is detrimental to recovery, and may represent a danger to

self or others (Almond et al., 2004). Furthermore, it is the cumulative effect of relapse which bears most impact in quality of life in the long run. Therefore, it is critical to identify the neurobiological mechanisms involved in psychosis relapse to optimize relapse-prevention strategies and to improve the overall prognosis of psychotic disorders.

A particular phenotype of interest to research the neurobiological

Abbreviations: APF, antipsychotic free; BAMM, breakthrough on antipsychotic maintenance medication; BOLD, blood oxygen level-dependent; BPRS, brief psychopathology rating scale; DC, dorsal caudate; DRP, dorso-rostral putamen; DCP, dorsocaudal putamen; FD, framewise displacement; FDR, false discovery rate; GSR, global signal regression; HC, healthy control; LAI, long acting injectable; MNI, Montreal Neurological Institute; ROI, region of interest; RSFC, resting state functional connectivity; rs-fMRI, resting state functional magnetic resonance imaging; SCI, striatal connectivity index; SCID, structural clinical interview for DSM-IV; TD, tardive dyskinesia; VSS, ventral striatum superior; VSI, ventral striatum inferior; VRP, ventrorostral putamen.

* Corresponding author at: Division of Psychiatry Research, Ambulatory Care Pavilion – PRA 17, Zucker Hillside Hospital – Northwell Health, 75-59 263rd St, Glen Oaks, 11004, NY, USA.

E-mail address: jrubio13@northwell.edu (J.M. Rubio).

¹ Both Drs Malhotra and Kane are senior authors of this publication.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.06.010>

Received 16 February 2021; Received in revised form 12 May 2021; Accepted 18 June 2021

0920-9964/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

mechanisms of relapse are who relapse despite treatment with long-acting injectable antipsychotics (LAI), for whom continuous antipsychotic exposure is confirmed, overcoming the major confounder of medication non-adherence upon relapse (Rubio and Kane, 2017). We have previously demonstrated that “breakthrough on antipsychotic maintenance medication” (i.e., BAMB), is relatively common with an incidence of almost 23 events per 100 participant-years of continuous antipsychotic treatment (Rubio et al., 2020). To date, there are limited data about the potential neurobiological mechanisms involved in psychosis relapse in general, and of BAMB in particular, that would allow to conduct hypothesis driven research on this area.

Our objective in this work is to capitalize on the recent substantial progress in the understanding of the neurobiological correlates treatment response, to study relapse. Measuring resting state functional connectivity (RSFC) of the striatum in individuals with schizophrenia spectrum disorders, several studies converge in finding that striatal RSFC abnormalities prior to treatment onset are associated with treatment response (Sarpal et al., 2015, 2016; Li et al., 2020a; Han et al., 2020; Li et al., 2020b). We previously developed the striatal connectivity index (SCI), a prognostic biomarker derived from the RSFC values from 91 striatal functional connections predictive of treatment response. Individuals with a first psychotic episode who responded to 12 weeks of antipsychotic treatment had lower SCI values than non-responders or healthy controls (Sarpal et al., 2016). Furthermore, research on the changes of striatal RSFC over the course of antipsychotic treatment have found a correlation with symptom improvement (Sarpal et al., 2015; Han et al., 2020). These, and additional data derived with other neuroimaging modalities (Howes et al., 2017), converge suggesting that striatal function may be a biomarker of treatment responsiveness.

Thus, our aim is to present data that allows to generate a testable hypothesis on the relationship between striatal function and psychosis relapse. For this purpose, we conducted a cross-sectional comparison of RSFC between individuals experiencing BAMB vs those who relapsed after discontinuing treatment (antipsychotic free – APF group), vs healthy controls (HC).

2. Methods

2.1. Participants

Patients aged 18–65 receiving treatment at The Zucker Hillside Hospital – Northwell Health with history of psychotic disorder and who needed acutely higher level of care (i.e., emergency room visit and/or inpatient hospitalization) due to worsening of psychotic symptoms were screened. To confirm that the case corresponded with acute worsening of psychosis in schizophrenia, eligible individuals were further assessed and enrolled in the study if they met the following criteria: 1) DSM-IV diagnosis of schizophrenia, schizoaffective disorder, psychotic disorder not otherwise specified or bipolar I disorder with psychotic features according to Structural Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First et al., 2015), 2) Lack of hospitalizations or emergency room within 3 months of study participation, 3) Current positive symptoms rated ≥ 4 (moderate or worse) on one or more of these Brief Psychiatric Rating Scale – Anchored (BPRS-A) (Woerner et al., 1988) items: conceptual disorganization, grandiosity, hallucinatory behavior, unusual thought content. Additional criteria were used to divide these individuals into the groups that were compared in the study. Individuals participating in the APF group needed to: 1) Be medication non-adherent prior to the worsening of their symptoms, as declared by the patient, collateral and/or clinician upon initial assessment, and 2) not receive any antipsychotic drugs between the first assessment and the time of the scan. Alternatively, individuals participating in the BAMB group needed to have documentation of uninterrupted LAI antipsychotic treatment for at least 3 months prior to the time of the scan.

Antipsychotic exposure was further confirmed by testing its plasma level. Plasma samples were sent to the Analytical Psychopharmacology

Laboratory of the Nathan Kline Institute in Orangeburg, NY, where levels of risperidone/paliperidone, aripiprazole, haloperidol or fluphenazine were measured using validated liquid chromatographic methods (Lopez et al., 2017). To determine whether antipsychotic plasma levels were therapeutic we followed parameters of the AGNP guidelines for therapeutic drug monitoring, allowing for a maximum of 10% below the lower threshold, since lower antipsychotic doses and D2 occupancy rates have been reported effective for the maintenance treatment (Graff-Guerrero et al., 2015; Tani et al., 2020). The cutoffs were 20–60 ng/dl for paliperidone, 1–10 ng/dl for haloperidol, 0.8–10 ng/dl for fluphenazine, and 100–350 ng/dl for aripiprazole (Hiemke et al., 2018; Noel, 2019).

The healthy control (HC) group for this study was derived from the healthy control program at The Zucker Hillside Hospital, and consisted in a group of individuals matched, as much as possible, for sex and age, who did not meet criteria for any DSM-IV axis I disorder by SCID interview. All patients and healthy controls signed informed consent, and all procedures were approved by the Institutional Review Board (IRB) of the Feinstein Institutes for Medical Research – Northwell Health.

2.2. Resting state fMRI image acquisition and preprocessing

Resting state fMRI (rs-fMRI) scans were collected on a 3 T Siemens Prisma scanner utilizing a multi-band accelerated echo-planar imaging (EPI) sequence described in detail in the Human Connectome Project (Van Essen et al., 2012). For each study participant, we acquired a T1-weighted scan (TR = 2400 msec, TE = 2.22 msec, voxel size = 0.8 mm³, scan length = 6 min, 38 s) and two 7-min 17-s rsfMRI runs, one each with AP and PA phase encoding directions. The first 13 volumes were discarded acquisitions. Resting scans contained 594 whole-brain volumes, each with 72 contiguous axial/oblique slices in the AC-PC orientation (TR = 720 ms, TE = 33.1 ms, matrix = 104 × 90, FOV = 208 mm, voxel = 2x2x2mm, multi-band acceleration factor = 8). During the scans, participants were instructed to stay awake with their eyes closed and to think of nothing in particular.

The neuroimaging preprocessing methods first corrected the 3D T1 images for scanner-dependent gradient field non-linearities using a gradient unwarp tool (Jovicich et al., 2006). Standard structural preprocessing was then done according to the HCP preprocessing pipelines which included gradient distortion correction, brain extraction, cross-modal registration of T2 weighted (T2w) images to T1w, bias field correction based on square root (T1w*T2w) and non-linear registration to MNI space (Glasser et al., 2013). The functional preprocessing methods used were gradient distortion correction, motion correction, and EPI image distortion correction based on spin-echo EPI field maps (FSL toolbox “topup”), and spatial registration to T1w image and MNI space (Glasser et al., 2013). An initial high pass filter of 2000 Hz was applied to remove any slow drift trends before nuisance regression was performed using FMRIB's ICA-based X-noiseifier (FIX) (Smith et al., 2013; Griffanti et al., 2014; Salimi-Khorshidi et al., 2014). Functional images then underwent 5-mm full-width-at-half-maximum spatial smoothing and temporal bandpass-filtering (0.1–0.01 Hz). Frame-wise Displacement (FD) was calculated for each scan time point and any scans with FD exceeding 0.5 mm were removed from further analysis (Power et al., 2012). All participants included in the final study sample had at least 10 min of usable resting-state scan data after scrubbing.

2.3. Statistical and RSFC analyses

In order to calculate the SCI, we first measured the resting state functional connectivity of subregions of the striatum, using a seed-based approach. Regions of interest (ROI) within the striatum were defined as in the original Di Martino et al. study (Di Martino et al., 2008), which has been subsequently used in studies of antipsychotic treatment response (Sarpal et al., 2015, 2016, 2017). Bilateral 3.5 mm spherical

ROIs were located in dorsal caudate (DC) ($x = \pm 13$, $y = 15$, and $z = 9$), ventral striatum superior (VSs) ($x = \pm 10$, $y = 15$, and $z = 0$), ventral striatum inferior (VSI) ($x = \pm 9$, $y = 9$, and $z = -8$), dorsal rostral putamen (DRP) ($x = \pm 25$, $y = 8$, and $z = 6$), dorsal caudal putamen (DCP) ($x = \pm 28$, $y = 1$, and $z = 3$), and the ventral rostral putamen (VRP) ($x = \pm 20$, $y = 12$, and $z = -3$). After defining the 12 ROIs, we extracted their mean time course of the resting state blood oxygen level dependent (BOLD) signal for each subject. Whole-brain voxel wise correlation maps for each ROI were created with the extracted waveform as a reference, and the resulting correlation maps were z-transformed. Connectivity maps resulting from the different phase encoding directions (i.e., AP and PA) were averaged to obtain one connectivity map per seed and scan. Given the controversy about the role of global signal regression (GSR) in RSFC analyses (Fox et al., 2009; Murphy and Fox, 2017), we ran the analyses with and without GSR.

Once we had generated the connectivity maps for each phase encoding direction with and without GSR, we proceeded to calculate the SCI for each of them, following a similar approach as in previous research (Sarpal et al., 2016). Briefly, we extracted the connectivity strength within 91 striatal functional connections that were used to calculate the SCI in the original Sarpal et al. study (Sarpal et al., 2016), and applied to those the same weights as in the original study, to compute a SCI values per scan session in each phase encoding direction (i.e., AP vs PA), which were later averaged into a single SCI value per scan (i.e., study participant), generating a SCI value with global signal regression and another without. Next, these SCI values were entered as dependent variable into a linear regression model adjusting for sex and age, in which group status (i.e., HC, APF, BAMB) was entered as independent variable. In post-hoc analyses, we re-ran the models including only individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder, since most previous research on striatal dysfunction and psychosis has been conducted in individuals with non-affective psychosis. Differences were deemed statistically significant at $p < 0.05$.

Our secondary analyses aimed to investigate whether group differences were predominantly driven by specific striatal connections out of those making up the SCI. For this we modified the script used to generate the SCI to output the weighted connectivity strengths for each one of the 91 functional connections per phase encoding direction (AP and PA), which were averaged, resulting with weighted connectivity strengths both with and without GSR. Similar to the main analyses, we ran a linear regression for each connection in which the weighted connectivity strength for each connection was the dependent variable, group status independent variable and sex and age covariates. Results were adjusted for multiple comparisons by the false discovery rate (FDR) method, using FDR corrected $p < 0.05$ as threshold for statistical significance. Analyses were conducted with the R Studio version 1.2.5019 (RStudio Team, 2019). Data and code to replicate this work are publicly available on <https://github.com/lorente01/psychosisrelapseRSFC>

3. Results

3.1. Sample characteristics

Seventy-six participants were included in the analyses: 26 healthy controls, 27 in the APF group and 23 in the BAMB group. The mean age was 34.01 years (Standard Deviation [SD] = 11.53), with significant age difference between BAMB and APF and HC groups ($p = 0.01$ and 0.03 respectively). Women were 51% of the participants, with no significant differences between groups. Among patients, the mean BPRS was 42.59 (SD = 7.23) and the mean psychotic sub-score of the BPRS was 14.08 (SD = 3.17), with no significant differences between study groups. Furthermore, there were no group differences in negative ($p = 0.34$), depressive ($p = 0.69$), manic symptoms ($p = 0.17$), positive urine toxicology screen ($p = 0.13$) or diagnosis ($p = 0.73$) at the time of relapse. In the BAMB group, all except for 2 participants had been >1 year on the LAI prior to relapse, and the LAIs prescribed at the time of relapse were

aripiprazole ($n = 7$; 30%), paliperidone ($n = 9$, 39%), fluphenazine decanoate ($n = 1$; 4.3%), haloperidol decanoate ($n = 6$, 26%) (Table 1).

3.2. Primary analyses: group differences in SCI values

We found that the SCI values in the BAMB group were significantly lower than for individuals in the HC and APF group. Using SCIs derived after GSR, those from the BAMB group were lower than those from the HC group with an effect size of Cohen's $d = 0.99$ (linear regression: $\beta = 1.47$, $p < 0.001$), and also lower than the APF group, with an effect size of Cohen's $d = 0.58$ (linear regression: $\beta = 0.86$, $p = 0.032$), whereas the values for the APF group showed a trend towards lower values than the HC group, with an effect size of Cohen's $d = 0.44$ (linear regression: $\beta = 0.61$, $p = 0.09$), overall in a model that explained 18.23% of the variance ($p = 0.006$). Similar results were obtained without GSR, as those from the BAMB group were lower than those from the HC group with an effect size of Cohen's $d = 0.91$ (linear regression: $\beta = 1.77$, $p = 0.003$), and the APF group with an effect size of Cohen's $d = 0.49$ (linear regression: $\beta = 1.25$, $p = 0.034$), although the values for the APF were not statistically significantly lower than the HC group (Cohen's $d = 0.28$, $\beta = 0.51$, $p = 0.33$), overall in a model that explained 12.7% of the adjusted variance ($p = 0.044$) (Fig. 1).

When the models were re-run in schizophrenia or schizoaffective patients only, the contrasts BAMB vs HC remained significant ($p < 0.001$), whereas the contrasts BAMB vs APF ($p = 0.07$) and HC vs APF ($p = 0.08$) passed to trend level significance. In order to rule out that group differences in SCI values were confounded by group differences in age, in addition to adjusting the linear regression, we ran a Pearson correlation for SCI value on age which resulted in $r = -0.01$ $p = 0.92$ for SCI with GSR and $r < 0.01$ $p = 0.97$ for SCIs without GSR. Also, to rule out non-linear effects of age on the SCI, we re-ran the linear regression model adding a quadratic and cubic effect of age, with essentially unchanged results. Finally, we ran a correlation coefficient between the SCI values derived from connectivity maps with and without GSR, finding a correlation coefficient of $r = 0.75$, $p < 0.01$.

3.3. Secondary analyses: group differences in weighted functional connectivity strength of couplets that make up the SCI

We found a statistically significant difference in weighted connectivity strength for the connection between VRPR and left insula (peak voxel MNI coordinates: $x = -38$, $y = -2$, $z = -2$) between the BAMB and HC group applying GSR (linear regression: $\beta = 0.23$, FDR corrected $p = 0.031$), which was a trend towards significance when GSR was not applied ($\beta = 0.24$, FDR corrected $p = 0.059$). This same functional connection showed a statistically significant group effect for the comparison between APF and HC ($\beta = 0.22$, FDR corrected $p = 0.022$), but not for the comparison between BAMB and APF, when GSR was applied (Fig. 2, Supplementary Table 1).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study designed to measure striatal functional connectivity, a promising biomarker of antipsychotic response in schizophrenia, in individuals with relapse. We did so by using an approach which removed the confounder of treatment non-adherence, which allowed to reliably compare individuals whose symptoms worsened despite ongoing antipsychotic treatment vs those who relapsed after the withdrawal of such antipsychotic. To minimize the challenge of analyzing highly dimensional neuroimaging data with relatively small sample sizes, we used a composite measure which has previously demonstrated sensitivity and specificity in predicting antipsychotic response in schizophrenia (Sarpal et al., 2016). In our analyses of individuals experiencing relapse, we found that those who relapsed despite guaranteed antipsychotic delivery had significantly the most aberrant striatal function (i.e., lowest SCI value), compared with

Table 1
Characteristics of study participants.

Variable	Group			p Value (BAMM vs HC)	p Value (BAMM vs APF)	p Value (APF vs HC)
	HC (n = 26) n (%)	APF (n = 27) n (%)	BAMM (n = 23) n (%)			
Gender						
Female	14 (54%)	13 (48%)	12 (52%)	0.91	0.78	0.68
Male	12 (46%)	14 (52%)	11 (48%)			
Age	Mean (SD) 32.18 (8.59)	Mean (SD) 30.75 (8.44)	Mean (SD) 39.92 (15.22)	0.03	0.01	0.63
Brief Psychopathology Rating Scale Psychotic Subscore		14.23 (3.00)	13.91 (3.42)		0.73	
Brief Psychopathology Rating Scale		42.52 (6.89)	42.67 (7.79)		0.94	
Negative Symptom Assessment Score		3.20 (1.15)	3.53 (1.07)		0.34	
Calgary Depressive Symptom Scale Score		2.88 (9.05)	1.47 (12.31)		0.69	
Young Mania Rating Scale Score		17.28 (5.00)	14.80 (6.44)		0.17	
Positive urine toxicology screen		n (%) 9 (41%)	n (%) 2 (15%)		0.13	
LAI Antipsychotic used and mean plasma level						
Aripiprazole		None (0)	n = 7 (137 ng/dl)			
Fluphenazine		None (0)	n = 1 (2.4 ng/dl)			
Haloperidol		None (0)	n = 6 (8 ng/dl)			
Paliperidone		None (0)	n = 9 (36.4 ng/dl)			
Primary diagnosis					0.73	
Bipolar I		1 (3.7%)	1 (4.3%)			
Psychosis NOS		5 (19%)	1 (4.3%)			
Schizoaffective		2 (7.4%)	2 (8.7%)			
Schizophrenia		19 (70%)	19 (83%)			

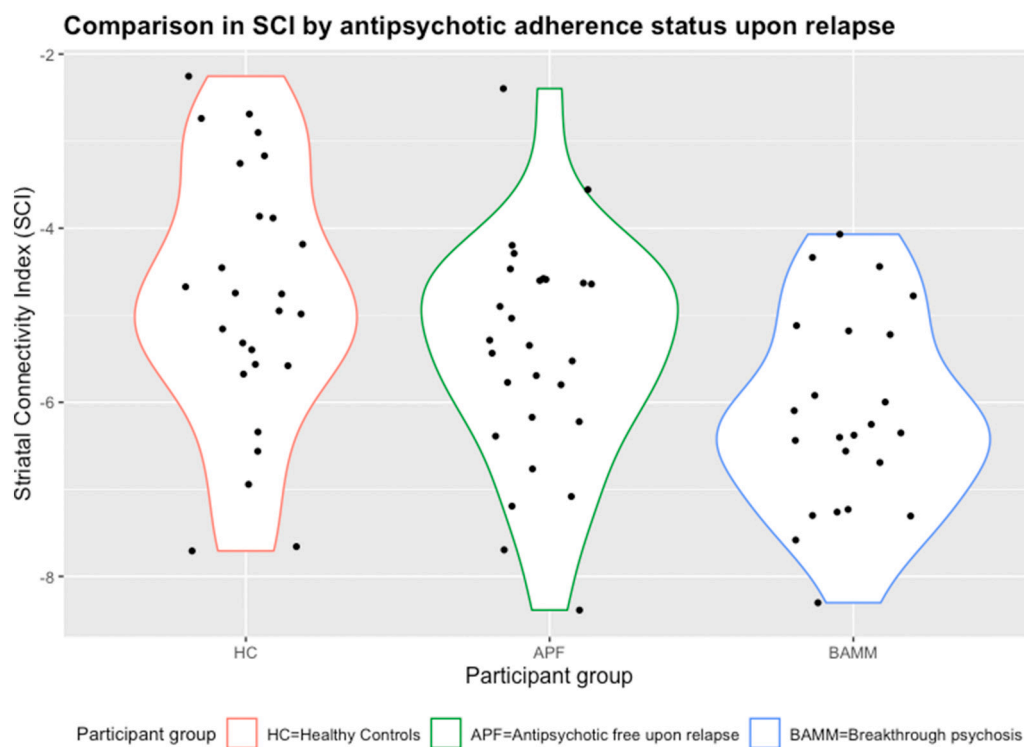


Fig. 1. Comparison of SCI by antipsychotic adherence status upon relapse.

individuals who relapsed following antipsychotic discontinuation.

Clinical data suggests that there may be changes in treatment responsiveness in schizophrenia over the course of illness, with decreasing efficacy over time of antipsychotic drugs in treating acute symptoms (Takeuchi et al., 2018), and in relapse prevention (Leucht et al., 2012). Epidemiological data on first episode patients shows that about ~20% of those that went on to develop treatment resistance were treatment responsive earlier in their course of illness (Lally et al., 2016; Demjaha et al., 2017). Also, we previously found that among individuals who in clinical trials demonstrate prospectively symptom remission,

later on ~15% of the cases per year do meet relapse criteria despite guaranteed antipsychotic delivery (Rubio et al., 2020). By conducting research on individuals who relapsed despite guaranteed antipsychotic delivery, our work is an initial approach to investigate the neural processes of such potential decrement in treatment efficacy, studying whether the apparent “state” behavior of striatal functional connectivity as a biomarker of treatment response (Sarpal et al., 2015, 2016), extends when treatment responsiveness decreases.

With this initial work, our results did generate the testable hypotheses that: 1) There are pathophysiological differences depending on

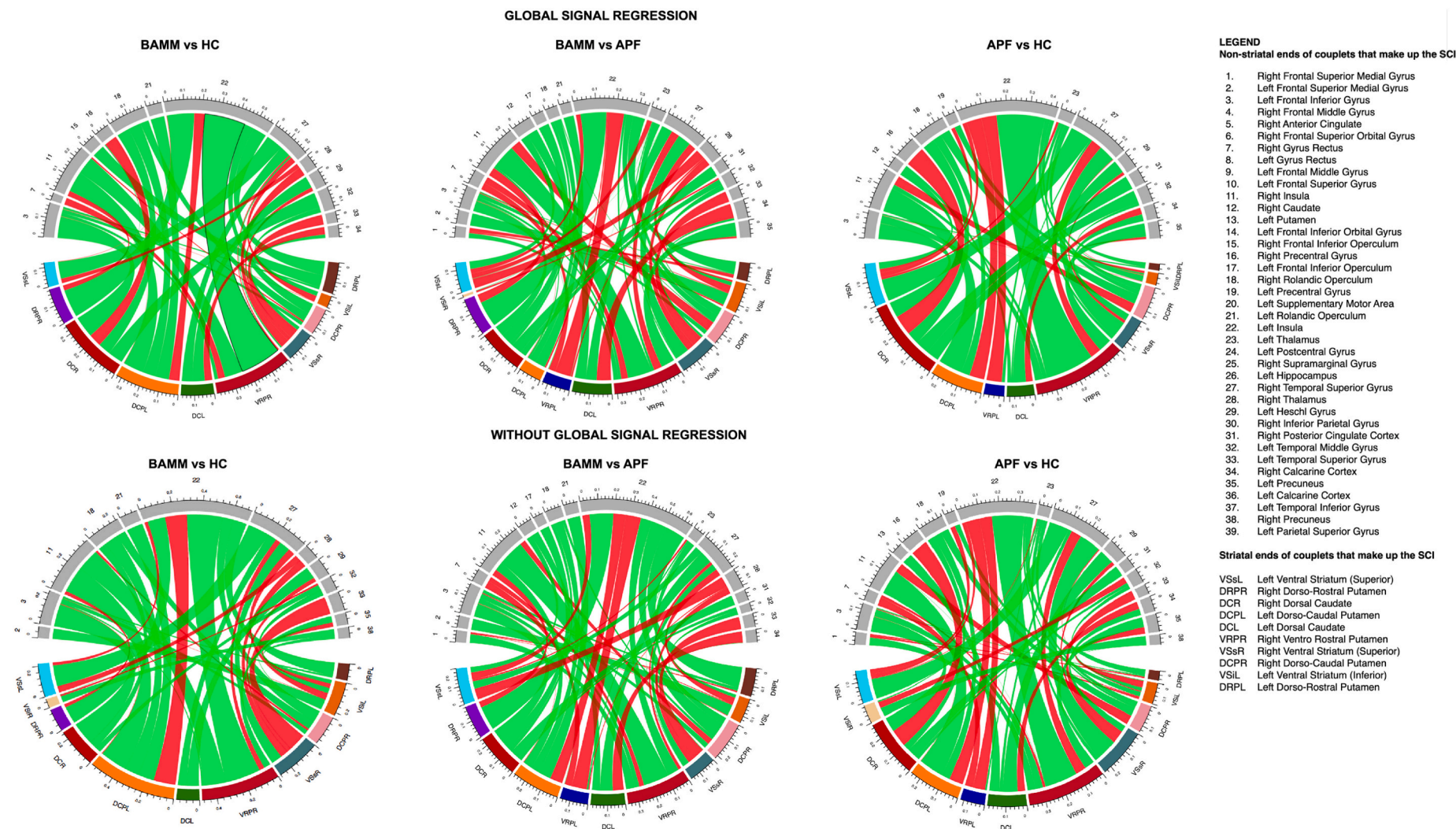


Fig. 2. Chord diagram representing β values of linear regression of weighted connectivity strength for each couplet that make up the SCI by study group, adjusted for sex and age. Non-striatal ends of SCI couplets are shown in numbers at the upper part of the diagram, and striatal ends at the bottom (see legend in figure). Width of connection proportional to the value of β , connections with positive β values are shown in green and represent weighted connectivity strength for a given functional connection being greater in the second term of the comparison (e.g., in BAMM vs HC comparison being greater in HC comparison). Connections whose strength represent $<1\%$ of total connectivity are not shown to reduce noise. Connections for which p Value <0.05 (false discovery rate corrected), have frame in black (only VRPR to Left Insula in BAMM vs HC comparison). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

whether relapse occurs despite ongoing treatment (i.e., breakthrough psychosis) vs because of treatment withdrawal, and 2) Those differences are in the direction that breakthrough psychosis may have most aberrant striatal functioning compared to relapse due to antipsychotic withdrawal. Prior to these results, there was indirect evidence that could have been interpreted to suggest that individuals with breakthrough psychosis would not be expected to have remarkably aberrant striatal functioning, although there was also indirect data to hypothesize the opposite: that breakthrough psychosis would be mediated by aberrant striatal function. For instance, it could be argued that individuals who relapse despite ongoing treatment could be categorized as developing treatment resistance. Thus, it could be expected that they would have a similar striatal functioning to individuals who do not respond to antipsychotic drugs (i.e., higher SCI values, reflecting closer to normal striatal functioning) (Sarpal et al., 2016). This justification would align with the theory that treatment non-response is primarily mediated by extra-striatal mechanisms not engaged by antipsychotic drugs (Howes and Kapur, 2014). Alternatively, one of the proposed explanations of the pathophysiology of breakthrough psychosis is the “dopamine supersensitivity theory” (Seeman et al., 2005), which postulates that worsening psychosis despite ongoing treatment would result from compensatory changes in striatal function in response to chronic D2R blockade by antipsychotic drugs (i.e., increment in D2R sensitivity and/or density). Thus, this theoretically would reverse the initial effects of antipsychotic drugs in striatal function (i.e., functional normalization), potentially leading to recurrence of aberrant striatal functioning. In addition, empirical data would support that breakthrough psychosis could be mediated by striatal dysfunction. In an individual participant meta-analysis of clinical trials with LAIs for relapse-prevention in schizophrenia we recently found a strong association between tardive dyskinesia (TD) and relapse despite confirmed antipsychotic treatment (Rubio et al., 2020). Given the prominent role of striatal dysfunction in TD (Stahl, 2017), it is plausible that striatal dysfunction is involved also in relapse despite ongoing treatment. By showing direct data that relapse in general, and breakthrough psychosis in particular, are associated with aberrant striatal function, our data generate the testable hypotheses that: 1) Psychosis relapse is characterized by distinct neural processes by adherence status, and 2) Breakthrough psychosis in particular is associated with greatest striatal dysfunction. It should be noted that in the interpretation of these data for hypothesis generation, the hypothesis that breakthrough psychosis has no different patterns of striatal functional connectivity than relapse during non-adherence could be made by arguing that the observed group differences in SCI values are driven by potential confounders. For instance, lack of antipsychotic exposure in the APF group could have pushed the SCI values up, separating them from values in the BMM group. While this is a theoretical possibility, we would argue that this hypothesis is less plausible than the one that we are generating, since prior data on the effects of antipsychotics in schizophrenia is that they tend to normalize, rather than disturb striatal RSFC (Sarpal et al., 2015). Systematic differences in treatment history characteristics could have affected the results, since LAIs are known to be overprescribed for more severe and non-adherent individuals. However, given the fact that the group not on LAIs were non-adherent individuals, most likely to end up on LAI treatment, that there were not differences in symptom severity or diagnosis between groups, and that factors such as age and sex were adjusted for, it seems unlikely that differences in treatment history would explain the results. Another potential factor that could have driven group differences is drug use at the time of relapse, which was numerically greater in the APF group, although not statistically significant. However, we would expect that greater drug use in the APF group would have resulted in greater disturbance of striatal RSFC, rather than pushing the SCI values up. Thus, since these potential biases were in the direction of decreasing group differences, we conclude that the emerging hypothesis of these data is that BMM is featured by greater degree of striatal dysfunction.

In our secondary analyses we observed that group differences

predominantly resulted from the composite of, rather than by specific (or even clusters of), functional connections. We did only find statistically significant group differences, both for the BMM vs HC and the APF vs HC contrast for the VRPR to left Insula functional connection. Even if in most cases they did not survive for multiple testing correction, the non-striatal end of the functional couplets for which there were the greatest group differences was the insular cortex. Dysfunction in insular cortex connectivity, which facilitates linking sensory experience with emotional valence part of the salience network (Menon and Uddin, 2010), has been long involved in the pathophysiology of schizophrenia (Wylie and Tregellas, 2010). Recently, a study of individuals with first episode psychosis treated with risperidone for 8 weeks showed that baseline insular dysconnectivity observed at baseline in these individuals normalized with treatment, with correlation with symptom improvement for some insular cortex subregions (Duan et al., 2020). Thus, our results align with previous evidence suggesting that functional connectivity of the insular cortex may be related to treatment responsiveness, and open the question as of whether this relationship is mediated by effects of striatal connectivity.

Several limitations need to be considered in the interpretation of these data. First, our sample size is relatively small, which is acceptable for a hypothesis generating study, yet in subsequent confirmatory work should be expanded to mitigate the for potential type I error. Second, given the lack of data on drugs other than antipsychotics, we cannot rule out that group differences in them could have an effect in the results. However, recent work suggests that the effects of non-dopaminergic drugs, such as benzodiazepines, in SCI values may be limited (Ali et al., 2020). Third, given the cross-sectional design, we were able to include patients based on operationalized criteria for stability, but not symptom remission, therefore the degree of symptom worsening upon relapse could not be quantified. Still, all patients required a change in the treatment setting triggered by clinical deterioration, which is analogous to most definitions of relapse in clinical trials.

Our results inform subsequent steps in the research of the potential mechanisms of psychosis relapse in general, and the loss of treatment responsiveness over the course of illness in particular. First, larger studies including contrasts with treated and stable individuals with schizophrenia should replicate and confirm that relapse in schizophrenia is associated with greater striatal dysfunction, particularly so among those who relapse despite ongoing antipsychotic treatment. Also, our results suggest that, clinical neuroscience research in treatment responsiveness and resistance in schizophrenia should be careful in the selection of clinical phenotypes of interest. For instance, distinguishing between individuals with treatment resistance from illness onset vs those who did have history of treatment response prior to resistance may be relevant if the neural processes leading to treatment resistance differ (e.g., extra-striatal vs striatal). Potentially, this could partially explain the challenge in replicating neuroimaging research on treatment resistant schizophrenia (Nakajima et al., 2015; Mouchlianitis et al., 2016). Also, longitudinal studies should demonstrate that striatal functional connectivity is in fact a “state” biomarker, not only of treatment response, but also of decrements in such responsiveness, demonstrating changes in the value of the biomarker along with transition between clinical states (i.e., prior to first treatment response, during treatment response, if treatment response decreases...). Potentially, this could involve optimization of composite measures of the SCI to address distinctively response from loss of such response. Overall, these considerations may allow to expand the development of treatment response biomarkers to other relevant clinical paradigms, such as relapse or treatment resistance.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.06.010>.

Role of the funding source

This study was funded by The Zucker Hillside Hospital and a grant

from the Alkermes Pathways Research Award Program (JR). The funding source did not influence the design, analysis or decision to publish the results of the study.

Declaration of competing interest

JR has been a consultant or has received speaker honoraria from: Lundbeck, Teva. He has also received royalties from UpToDate. JMK has been a consultant and/or advisor for or has received honoraria from Alkermes, Allergan, LB Pharmaceuticals, H. Lundbeck, Intracellular Therapies, Janssen Pharmaceuticals, Johnson and Johnson, Merck, Minerva, Neurocrine, Newron, Otsuka, Pierre Fabre, Reviva, Roche, Sumitomo Dainippon, Sunovion, Takeda, Teva and UpToDate and is a shareholder in LB Pharmaceuticals and Vanguard Research Group. The rest of the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

We want to acknowledge the study participants, as well as Dr. Suckow and Cooper for the antipsychotic plasma quantification.

References

- Ali, S. et al. (2020). The effects of lorazepam on cortico-striatal connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 223:363–365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.07.004>.
- Almond, S., et al., 2004. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br. J. Psychiatry* 184 (4), 346–351. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.346>.
- Demjaha, A., et al., 2017. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol. Med.* 47 (11), 1981–1989. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>.
- Di Martino, A., et al., 2008. Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 18 (12), 2735–2747. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn041>.
- Duan, X., et al., 2020. Effect of risperidone monotherapy on dynamic functional connectivity of insular subdivisions in treatment-naïve, first-episode schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 46 (3), 650–660. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz087>.
- First, M.B., Williams, J.B.W., Karg, R.S., Spitzer, R.L., 2015. Structured Clinical Interview for DSM-5—Research Version (SCID-5 for DSM-5, Research Version; SCID-5-RV). American Psychiatric Association; US, Arlington, VA.
- Fox, M.D., et al., 2009. The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *J. Neurophysiol.* 101 (6), 3270–3283. <https://doi.org/10.1152/jn.90777.2008>.
- Glasser, M.F., et al., 2013. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage* 80, 105–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127>.
- Graff-Guerrero, A., et al., 2015. Evaluation of antipsychotic dose reduction in late-life schizophrenia: a prospective dopamine D2/3 receptor occupancy study. *JAMA Psychiatry* 72 (9), 927–934. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0891>.
- Griffanti, L., et al., 2014. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging. *NeuroImage* 95, 232–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.034>.
- Han, S., et al., 2020. Distinct striatum pathways connected to salience network predict symptoms improvement and resilient functioning in schizophrenia following risperidone monotherapy. *Schizophr. Res.* 215, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.017>.
- Hiemke, C., et al., 2018. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 51 (01/02), 9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>.
- Howes, O.D., Kapur, S., 2014. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br. J. Psychiatry* J. Ment. Sci. 205 (1), 1–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>.
- Howes, O.D., et al., 2017. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 81 (1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>.
- Jovicich, J., et al., 2006. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage* 30 (2), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.046>.
- Kahn, R.S., et al., 2015. Schizophrenia. *Nature Reviews. Disease Primers* 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>.
- Lally, J., et al., 2016. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol. Med.* 46 (15), 3231–3240. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002014>.
- Leucht, S., et al., 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) 379 (9831), 2063–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6).
- Li, A., et al., 2020a. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. *Nat. Med.* 26 (4), 558–565. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0793-8>.
- Li, P., et al., 2020b. Association between functional and structural connectivity of the corticostriatal network in people with schizophrenia and unaffected first-degree relatives. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 45 (4), 190015. <https://doi.org/10.1503/jpn.190015>.
- Lopez, L.V., et al., 2017. Accuracy of clinician assessments of medication status in the emergency setting: a comparison of clinician assessment of antipsychotic usage and plasma level determination. *J. Clin. Psychopharmacol.* 37 (3), 310–314. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000697>.
- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214 (5–6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>.
- Mouchlianitis, E., McCutcheon, R., Howes, O.D., 2016. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 3 (5), 451–463. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4).
- Murphy, K., Fox, M.D., 2017. Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI. *NeuroImage* 154, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.052>.
- Nakajima, S., et al., 2015. Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review: lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr. Res.* 164 (1–3), 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043>.
- Noel, C., 2019. A review of a recently published guidelines' "strong recommendation" for therapeutic drug monitoring of olanzapine, haloperidol, perphenazine, and fluphenazine. *The Mental Health Clinician* 9 (4), 287–293. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.07.287>.
- Power, J.D., et al., 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* 59 (3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>.
- RStudio Team, 2019. RStudio: Integrated Development for R. RStudio Team (2019). RStudio: Integrated Development for R.
- Rubio, J.M., Kane, J.M., 2017. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance medication (BAMM): what can we learn? *NPJ Schizophr.* 3 (1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0039-z>.
- Rubio, J.M., et al., 2020. Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 7 (9), 749–761. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30264-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30264-9).
- Salimi-Khorshidi, G., et al., 2014. Automatic denoising of functional MRI data: combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage* 90, 449–468. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.046>.
- Sarpal, D.K., et al., 2015. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72 (1), 5. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734>.
- Sarpal, D.K., et al., 2016. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am. J. Psychiatry* 173 (1), 69–77. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121571>.
- Sarpal, D.K., et al., 2017. Relationship between duration of untreated psychosis and intrinsic corticostriatal connectivity in patients with early phase schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 42 (11), 2214–2221. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.55>.
- Seeman, P., et al., 2005. Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102 (9), 3513–3518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409766102>.
- Smith, S.M., et al., 2013. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage* 80, 144–168. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.039>.
- Stahl, S.M., 2017. Neuronal traffic signals in tardive dyskinesia: not enough “stop” in the motor striatum. *CNS spectrums* 22 (6), 427–434. <https://doi.org/10.1017/S109285291700061X>.
- Takeuchi, H., et al., 2018. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>.
- Tani, H., et al., 2020. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 45 (5), 887–901. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0573-7>.
- Van Essen, D.C., et al., 2012. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *NeuroImage* 62 (4), 2222–2231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.018>.
- Woerner, M.G., Mannuzza, S., Kane, J.M., 1988. Anchoring the BPRS: an aid to improved reliability. *Psychopharmacol. Bull.* 24 (1), 112–117.
- Wylie, K.P., Tregellas, J.R., 2010. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 123 (2–3), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.027>.

3. DISCUSIÓN

Los estudios que componen esta tesis doctoral consisten un avance en el entendimiento de los factores implicados en la recurrencia de síntomas psicóticos a lo largo del curso de la esquizofrenia a nivel clínico, epidemiológico y neurobiológico. **La significancia e innovación de este trabajo estriba en la generación de datos usando un paradigma que elimina factores de confusión derivados de la no-adherencia, la validación de tales datos epidemiológicos en un registro nacional, y finalmente el estudio de las implicaciones de tal paradigma en la fisiopatología de la recurrencia de psicosis en la esquizofrenia**, con vistas a generar datos que contribuyan a generar biomarcadores pronósticos de utilidad clínica. Los hallazgos más importantes son los siguientes:

1. La recurrencia de psicosis en la esquizofrenia no es sólo el resultado de la interrupción del tratamiento de mantenimiento, sino que también ocurre incluso cuando no caben dudas de la exposición al tratamiento. En particular, este fenómeno ocurre aproximadamente en 23 casos por 100 participantes-año. Éste fenómeno ocurre incluso en personas que demuestran la remisión completa de síntomas durante la fase de estabilización, aunque con un riesgo menor, en este caso de aproximadamente 14 casos por 100 participantes-año. Sin embargo, la presencia de síntomas residuales durante la fase de estabilización aumenta este riesgo a más de 30 casos por 100 participantes-año.

2. Los factores clínicos con mayor impacto en el riesgo de recurrencia durante la fase de mantenimiento, más allá de la presencia de síntomas residuales durante la fase de estabilización, son la presencia de disquinesia tardía, y el uso de drogas de abuso en el momento de iniciar el tratamiento de mantenimiento.

3. Los hallazgos sobre la incidencia y predictores de la recurrencia de psicosis durante el tratamiento de mantenimiento derivados de ensayos clínicos de antipsicóticos inyectables de larga duración, son comparables con los datos obtenidos en el registro Finlandés de todos las

personas recibiendo tratamiento para la esquizofrenia con éste tipo de fármacos, con una incidencia de unos 11 casos por 100 participantes-año, y un acumulativo de >30% de las personas tratados con antipsicóticos inyectables experimentando la recurrencia de síntomas psicóticos a lo largo una mediana de seguimiento de 8 años.

4. La recurrencia de psicosis a pesar del tratamiento antipsicótico, comparada con la recurrencia fruto de la interrupción del tratamiento, está asociada con una conectividad funcional del estriado más aberrante.

El paradigma que ejerce de eje central de los tres trabajos de esta tesis doctoral es el uso de antipsicóticos inyectables de larga duración como método de confirmación de la adherencia. Como se ha comentado anteriormente, gran parte de la investigación psicofarmacológica en esquizofrenia asume que los efectos clínicos observados son fruto de la interacción del fármaco en cuestión con la fisiopatología del síndrome. Sin embargo, esta asunción sabemos que suele ser incorrecta (Kane, Kishimoto, and Correll 2013). A pesar de que los factores como los síntomas cognitivos, el aislamiento social, o los efectos secundarios objetivos y subjetivos de los antipsicóticos, hagan la adherencia a estos fármacos en la esquizofrenia particularmente difícil, la no adherencia al tratamiento crónico por vía oral es un fenómeno extendido en todas las áreas de la medicina, desde los antihipertensivos, o los antidiabéticos a los antiretrovirales (Osterberg and Blaschke 2005). Lo sorprendente es que, a pesar de tanto tiempo y recursos derivados a la investigación farmacológica clínica, sólo recientemente se está teniendo en cuenta de forma más habitual en la investigación los efectos de la no adherencia. Sin embargo, a pesar de que esté aumentando la conciencia respecto al impacto de la no adherencia en la investigación neuropsicofarmacológica, ésta sigue siendo aún una limitación de los estudios dada la falta de medidas de adherencia que sean a la par viables a gran escala y fiables. Afortunadamente, en el tratamiento de la esquizofrenia contamos con fármacos inyectables de larga duración que permiten saber con exactitud el fármaco, la dosis y la frecuencia con la cual se ha tratado al

individuo. En otras áreas de la medicina, como el tratamiento del VIH, también se han desarrollado fármacos inyectables de larga duración, dadas las ventajas de estas formulaciones sobre las orales, queremos ahora utilizar la ventaja del conocimiento exacto del cumplimiento para la investigación de variables que están relacionadas con el mismo como factor de confusión. (Kovarova et al. 2018).

A pesar del avance que supone los estudios neuropsicofarmacológicos en pacientes tratados con fármacos inyectables de larga duración para controlar los factores de confusión derivados de la no-adherencia, existen limitaciones. La principal es que las personas que reciben tratamiento con inyectables suelen estar seleccionados y tienden a ser más complacientes con las recomendaciones médicas, y posiblemente son de mejor pronóstico que los que rechazan estas formulaciones (Kishimoto et al. 2014). Además, en algunos sistemas sanitarios, son las personas de peor pronóstico las que llegan a usar estas formulaciones después de haber fracasado con varios orales (Bareis et al. 2021). La distribución de tales potenciales sesgos es muy dependiente de los sistemas sanitarios y del contexto en que se usen estas formulaciones. Por ejemplo, España es notoria por la alta tasa de uso de inyectables, habiendo cierta normalización de su uso más allá de los casos más extremos de peor pronóstico (Celso Arango et al. 2019). Estados Unidos sin embargo ha sido notorio por lo contrario, es decir, por el uso limitado de los inyectables para casos de personas con un historial de reiteradas recurrencias tras la interrupción del tratamiento y/o aquellos con menor acceso a recursos sanitarios, más propensos también a complicaciones a medio y largo plazo. Según datos de seguros públicos en Estados Unidos, la tasa de utilización de estas formulaciones está en torno al 15%, siendo un orden de magnitud más baja en aquellos que usan seguro privado (Bareis et al. 2021). Afortunadamente esta tendencia está cambiando, con una tendencia al alza en el uso de estos fármacos, con datos sugiriendo alta aceptación de ellos en personas en las fases tempranas de la enfermedad (Kane et al. 2019), y con la generación de productos más convenientes, como los subcutáneos de larga duración (en lugar de los intramusculares) (Perlstein et al. 2022), o el

desarrollo de formulaciones de larga duración de fármacos más innovadores como la lumateperona (Clinicaltrials.gov, n.d.). Sin embargo, tal potencial sesgo de selección por limitada representatividad de la población en los que se estudia la recurrencia con el paradigma propuesto en esta tesis doctoral hace necesario que los datos obtenidos en estas muestras seleccionadas, particularmente en el caso de ensayos clínicos, sean validadas en muestras poblacionales.

En los trabajos de esta tesis doctoral, el punto de partida fue el estudio en datos de ensayos clínicos. Estas muestras tienden a tener mejor pronóstico que la población general, lo cuál limita su validez externa. Sin embargo, para nuestro propósito inicial de demostrar un concepto son óptimas, dado que disponen de gran cantidad de detalle sobre gravedad de síntomas, nivel de funcionamiento, y otras variables clínicas de interés. El hecho de que tal nivel de detalle en la información clínica para más de 5.000 participantes cuyos datos reanalizamos nos permitió desarrollar modelos con definiciones razonablemente precisas sobre los criterios de recurrencia y trayectoria de gravedad durante periodos de tratamiento confirmado. Además, el hecho de que gran parte de los participantes de los ensayos clínicos fueron aleatorizados al inyectable, en lugar de acabar en esta formulación como consecuencia de un perfil particular de curso de la enfermedad y potencial pronóstico, reduce el potencial sesgo por selección e indicación. Esto hace más fiable las estimaciones sobre la contribución de otros factores clínicos. En este estudio encontramos una incidencia de recurrencia de psicosis durante el tratamiento que oscilaba entre los 14 y los 33 eventos por cada 100 participante-año.

Tras demostrar el concepto que estamos estudiando usando un método de alta validez interna, proseguimos estudiando el mismo fenómeno en el registro nacional Finlandés. En la población entera de Finlandia con esquizofrenia y tratada con inyectables por al menos 2 meses encontramos una tasa razonablemente comparable con la del primer estudio, alrededor de los 11 eventos por cada 100 participantes-año. Los factores que pueden haber contribuido a la diferencia entre las estimaciones entre estos dos estudios derivan de factores tales como: 1) Infrarrepresentación de personas de peor pronóstico en los ensayos clínicos, 2) Falta de datos

de respuesta en los estudios poblacionales, 3) Falta de datos de gravedad en síntomas en estudios poblacionales, que subestima los casos de recurrencia de síntomas que no requieren hospitalización mientras que a la par sobrestima las hospitalizaciones no asociadas a empeoramiento de síntomas psicóticos. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, la razonable convergencia de los hallazgos permite aceptar que una proporción de las recurrencias de psicosis en la esquizofrenia ocurren a pesar de la continuación de la medicación a la que previamente se había respondido. Esta conclusión es una de las principales de este trabajo de investigación y se alinea con otros hallazgos recientes que convergen en la disminución de la eficacia de los fármacos antipsicóticos con cada recurrencia (Takeuchi et al. 2019; Taipale, Tanskanen, et al. 2022).

¿Dado que la mayoría de las personas con esquizofrenia usa tratamiento oral, cuales son las implicaciones generales de este trabajo? La respuesta exacta no es conocida, dadas la incertidumbre sobre la adherencia inherente a los orales descritos anteriormente. Sin embargo, podemos hacer aproximaciones. En el estudio poblacional, incluimos un análisis secundario con más de 40,000 personas tratadas con antipsicóticos orales. Para aproximar los datos de adherencia lo más posible a la realidad, aplicamos un algoritmo en los datos de los registros farmacéuticos de toda Finlandia. De este modo, pudimos estimar cuando los participantes se quedarían sin abastecimiento de fármaco, considerando cuanto tenían acumulado de compras anteriores, vacaciones y regularidad de compra. Éste método, conocido como PRE2DUP (Tanskanen et al. 2015), ha generado sensibilidad y especificidad aceptables contrastadas con niveles antipsicóticos en sangre. Mediante este método, encontramos una incidencia de recurrencia durante periodos mientras era esperable que se estuviera usando el antipsicótico oral que era comparable a la de los inyectables. Esto sugiere que, a pesar de que los datos generados en esta línea de investigación aplican directamente a aquellos tratados con inyectables, probablemente el riesgo de recurrencia en aquellos que son adherentes con fármacos orales sea similar al descrito en esta serie de estudios.

Un factor relevante que afecta a la incidencia de recurrencia de psicosis durante el tratamiento es la alta frecuencia con que este se interrumpe. De hecho, tal y como describimos anteriormente, la mayoría de las personas que usan antipsicóticos de forma crónica los usa de forma continuada por periodos de menos de 9 meses, siendo la norma el recibir tratamiento en ciclos de interrupción y reintroducción, en lugar que una exposición constante a los antipsicóticos (Rubio et al. 2021). A pesar de que, en el caso de los inyectables, el tiempo a la interrupción del tratamiento sea mayor, estas formulaciones también se interrumpen con bastante frecuencia. Esto hace que las recurrencias fruto de la interrupción sean mucho más habituales que las que ocurren durante el tratamiento, no solo porque el tratamiento en muchos casos previene la recurrencia, sino también porque la mayoría de los pacientes toman el tratamiento de forma intermitente, recayendo habitualmente tras la interrupción del fármaco en lugar de usarlo de forma continuada y darle la oportunidad a fracasar tras suficiente tiempo de uso continuado.

El uso concurrente de drogas fue uno de los factores predictores de recurrencia durante el tratamiento. Datos previos sugieren que el uso de drogas por parte de personas con esquizofrenia tiene un claro papel en la discontinuación del tratamiento, con estudios que sugieren que un tercio de la varianza en la discontinuación del tratamiento está compartida con el uso concomitante de drogas (Schoeler et al. 2017). Sin embargo, estos datos sugieren que, más allá del efecto de las drogas sobre la interrupción del tratamiento, existe un efecto neurobiológico que aumenta el riesgo de recurrencia de psicosis. El uso concomitante de drogas puede tener efectos en la fisiopatología de la psicosis que ha podido restaurar el tratamiento con antipsicóticos. Las drogas de abuso pueden resultar en la exacerbación de la respuesta dopaminérgica estriatal, el mismo mecanismo que se ha postulado como mediador de los síntomas positivos en la esquizofrenia (Volkow 2009). De hecho, la relación entre el abuso de drogas y la esquizofrenia es compleja, dado que ambas condiciones comparten parcialmente el substrato genético y fisiopatológico, de modo que pueden retroalimentarse mutuamente (Khokhar et al. 2018). Por ejemplo, es posible que dado el déficit dopaminérgico mesocortical

que se ha descrito asociado a los síntomas negativos y positivos, las drogas de abuso sirvan para mejorar estos déficits dados sus efectos compensatorios en los circuitos dopaminérgicos mesocorticales. Además, los antipsicóticos pueden resultar en anhedonia y síntomas negativos secundarios dados los efectos sobre los receptores D2, que también se verían compensados por los efectos de las drogas de abuso, y en este caso podría mediar en la recurrencia de la psicosis (Artaloytia et al. 2006). Además, dado que el uso crónico de drogas puede resultar en la reducción de la respuesta dopaminérgica, el uso crónico de estas drogas podría acabar exacerbando los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia, lo cuál en últimas resultaría en un deterioro funcional progresivo (Volkow 2009).

La disquinesia tardía se identificó como uno de los factores más relevantes en el aumento del riesgo de recurrencia durante el tratamiento. Los mecanismos de la disquinesia tardía no son del todo conocidos, pero se sabe que éste fenómeno ocurre como consecuencia de la exposición crónica a los antipsicóticos. Según la teoría más aceptada, el bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos tipo 2 resultaría en una sobre-expresión compensatoria de tales receptores, y finalmente un estado de supersensibilidad dopaminérgica fruto de tal sobre-expresión (Stahl 2017). Tal supersensibilidad a la dopamina resultaría en una mayor respuesta a la dopamina endógena y por tanto una sobreestimulación del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical. Tal facilitación del flujo de información se manifestaría en el estriado dorsal, cuya información es de naturaleza motora, en un síndrome hiperquinético: la disquinesia tardía. Por otro lado, en el caso de tal supersensibilidad dopaminérgica en el estriado asociativo, que integra información cognitiva, resultaría en una asignación de relevancia a ideas y percepciones no necesariamente relevantes, lo cuál resultaría en los síntomas positivos en la esquizofrenia, o en este caso en una recurrencia de tales síntomas (Maia and Frank 2017). En efecto, tal mecanismo ha sido postulado como un elemento central en la fisiopatología de la psicosis, y la asociación que encontramos entre la disquinesia tardía y la mayor vulnerabilidad a la recurrencia de psicosis durante el tratamiento continuado se alinea con la teoría de que los mecanismos que mediarían la

recurrencia, al menos durante el tratamiento, estarían relacionados con la supersensibilidad dopaminérgica (Kanahara et al. 2021). En un paso más allá, nuestro grupo ha decidido estudiar en detalle la relación entre los efectos antipsicóticos y motores de los fármacos antipsicóticos. Si es cierto que los efectos antipsicóticos y motores de estos fármacos son mediados por el bloqueo de los receptores D2 en el estriado asociativo y motor respectivamente, y que la eficacia antipsicótica es proporcional a la disfunción dopaminérgica estriatal, lo esperable sería que las personas en los que estos fármacos tengan menos efecto antipsicótico estas drogas causen más efectos motores, dado que no existiría una hiperdopaminergia endógena que corregir y por tanto la sobrecompensación del tono dopaminérgico estriatal se manifestaría como parkinsonismo (Davani, Kane, and Rubio, n.d.). De hecho, la observación de que no sólo la disquinesia tardía, sino también el parkinsonismo está asociado con peor respuesta al tratamiento se ha hecho en la literatura clásica de los antipsicóticos, lo cuál se ha relacionado con una mayor sensibilidad a los efectos antidopaminérgicos en los no respondedores cuyos síntomas estarían presuntamente mediados por mecanismos normodopaminérgicos (Yoshida and Takeuchi 2021). De la misma forma, también se ha descrito una mayor sensibilidad de individuos con trastornos del neurodesarrollo a los efectos motores de los fármacos antipsicóticos (Matson and Mahan 2010). Sin embargo, esta observación nunca se ha estudiado en ensayos clínicos aleatorizados con métodos que eliminen los sesgos derivados del efecto placebo/nocebo, la atrición o la mayor no adherencia en aquellos que experimentan los efectos secundarios. Para estudiar esta hipótesis, hicimos un meta-análisis a nivel de paciente en el que estudiar el efecto de desarrollar disquinesia tardía, parkinsonismo o akatisia sobre la eficacia de los antipsicóticos, con un subanálisis de participantes en estudios de dosis fijas con inyectables, que mitigan los efectos de la no adherencia o de disminuir la dosis si se sospecha riesgo de efectos secundarios. Usamos un modelo mixto de medidas recurrentes, el método de elección para minimizar los efectos de la pérdida de datos, en 11 ensayos clínicos (>4400 personas) aleatorizados y a doble ciego de antipsicóticos para psicosis aguda en la esquizofrenia. Encontramos que, en efecto, los fármacos

antipsicóticos son superiores al placebo en la reducción de psicosis y que las personas que desarrollan síntomas motores tienden a presentar peor respuesta al tratamiento, ajustando por sexo, edad y dosis. Sin embargo, cuando estudiamos la interacción de los síntomas motores sobre la eficacia del tratamiento, definido como la superioridad a placebo (i.e., interacción de tiempo, tratamiento y efectos motores sobre PANSS total), no encontramos un efecto moderador, al contrario de lo previsto por nuestra hipótesis. Éste fue el caso también del subanálisis en > 1500 participantes en estudios con dosis fijas de antipsicóticos inyectables. Estos datos sugieren que, la observación tradicional de que las personas con efectos motores tienden a responder peor al tratamiento son probablemente mediados por mecanismos distintos de la modificación de la eficacia del tratamiento (sesgos de expectativa o efecto placebo/nocebo). Estos datos sugieren que probablemente existen niveles dispares de disfunción dopaminérgica entre estriado asociativo y dorsal en esquizofrenia, y/o que el umbral para los efectos antipsicóticos y motores por el bloqueo de los receptores D2 son distintos.

El objetivo del tercer estudio presentado como parte de esta tesis doctoral fue precisamente el estudiar el papel de la función estriatal en la recurrencia de la psicosis usando técnicas de neuroimagen funcional. El estudio se enfocó en 2 circunstancias relevantes al hilo conductor de esta tesis doctoral: recurrencia tras la interrupción de los antipsicóticos vs recurrencia a pesar del tratamiento continuado con antipsicóticos. Dado que los datos previos podían sugerir hipótesis mutuamente excluyentes tal y como se describió en la introducción (i.e., la recurrencia a pesar del tratamiento ocurre por mecanismos extra-estriatales vs por conectividad aberrante estriatal), nos propusimos generar datos exploratorios para identificar cuál de estas dos hipótesis debería ser confirmada posteriormente. Para ello, nos propusimos estudiar el comportamiento de un biomarcador de neuroimagen de respuesta al tratamiento, el SCI, que depende de la conectividad funcional estriatal, en estos dos grupos de pacientes y en controles sanos. En este trabajo, encontramos que las personas cuyos síntomas recurrieron a pesar de tratamiento presentaban mayor grado de aberración en la conectividad estriatal medida

con el SCI, es decir, existió una reducción estadísticamente significativa respecto a controles sanos en los que recayeron con tratamiento que en los que recayeron después de interrumpir el tratamiento. Estos datos deben ser interpretados como piloto, dado que no existía una hipótesis a priori, el tamaño de la muestra es discreto, y que el estudio carecía de un grupo control con esquizofrenia cuyos síntomas psicóticos estuvieran estables. Sin embargo, el hecho de que el tamaño del efecto sea mediano-grande, y la convergencia con los hallazgos clínicos que sugieren una relación entre disfunción estriatal (manifiesta por los síntomas motores) y la recurrencia de síntomas psicóticos, es prometedor en esta línea de investigación. Tal y como nos propusimos en el inicio de esta investigación, siguientes estudios deberán confirmar que la recurrencia de psicosis durante el tratamiento antipsicótico está mediada por aberración estriatal. Recientemente hemos recibido financiación por el National Institutes of Health (NIH) en EEUU (K23MH127300) para llevar a cabo este estudio, cuyos resultados se esperan para 2025.

¿Cuáles son las implicaciones de estos hallazgos para el desarrollo de esta línea de investigación? El principal problema clínico que tratamos de resolver con esta línea de investigación es la siguiente: el tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos es inadecuado en una parte importante de las personas con esquizofrenia, bien porque como hemos visto en los datos presentados, pierdan eficacia, o bien porque en algunos casos el riesgo de recurrencia es lo suficientemente limitado para justificar la discontinuación del tratamiento. Actualmente, sin embargo, no existen métodos para estratificar las necesidades de tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos según el riesgo de recurrencia. Nuestra línea de investigación pretende desarrollar biomarcadores para estratificar el tratamiento según el riesgo de recurrencia de psicosis, para optimizar el riesgo/beneficio de estos fármacos a largo plazo en las personas con esquizofrenia. Por ejemplo, el entender el comportamiento de la función estriatal durante la recurrencia a pesar de tratamiento puede ayudarnos a identificar biomarcadores pronósticos que indiquen tratamiento más agresivo en aquellos con más riesgo de recaída a pesar del tratamiento. Por otro lado, otros experimentos en los que estamos trabajando pretenden el

identificar el riesgo de recurrencia tras la interrupción del fármaco antipsicótico, con tal de identificar aquellas personas para los que sea seguro la interrupción del tratamiento farmacológico tras el tratamiento de las fases iniciales de la psicosis. En conclusión, los trabajos presentados en esta tesis doctoral son el inicio de una línea de investigación que trata de mejorar la vida de aquellas personas con esquizofrenia, generando datos que apoyen el desarrollo de biomarcadores predictivos que permitan el tomar decisiones acerca de su tratamiento de prevención de recurrencia con más información.

4. CONCLUSIONES

Este trabajo demuestra que, a pesar de la eficacia de los fármacos antipsicóticos en la prevención de recurrencias comparados con la interrupción del tratamiento, una proporción importante de las personas con esquizofrenia desarrollará recurrencias a pesar de mantener el tratamiento según las recomendaciones. Los mecanismos responsables de tal deterioro a pesar del mantenimiento del tratamiento pueden estar relacionados con una disfunción de los mecanismos corregidos inicialmente con los antipsicóticos. Futuras investigaciones deben confirmar el papel de la disfunción estriatal en la recurrencia de psicosis a pesar del tratamiento, para en último lugar facilitar el desarrollo de biomarcadores predictivos de la recurrencia a pesar del tratamiento.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Abi-Dargham, Anissa, and Guillermo Horga. 2016. "The Search for Imaging Biomarkers in Psychiatric Disorders." *Nature Medicine* 22 (11): 1248–55. <https://doi.org/10.1038/nm.4190>.
- Addington, Jean, Robert K. Heinssen, Delbert G. Robinson, Nina R. Schooler, Patricia Marcy, Mary F. Brunette, Christoph U. Correll, et al. 2015. "Duration of Untreated Psychosis in Community Treatment Settings in the United States." *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 66 (7): 753–56. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400124>.
- Alvarez-Jimenez, M., J. F. Gleeson, L. P. Henry, S. M. Harrigan, M. G. Harris, G. P. Amminger, E. Killackey, et al. 2011. "Prediction of a Single Psychotic Episode: A 7.5-Year, Prospective Study in First-Episode Psychosis." *Schizophrenia Research* 125 (2–3): 236–46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.020>.
- Alvarez-Jimenez, M., A. Priede, S. E. Hetrick, S. Bendall, E. Killackey, A. G. Parker, P. D. McGorry, and J. F. Gleeson. 2012. "Risk Factors for Relapse Following Treatment for First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies." *Schizophrenia Research* 139 (1–3): 116–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.007>.
- Arango, C. 2000. "Violence in Schizophrenia." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2 (4): 392–93.
- Arango, Celso, Inmaculada Baeza, Miquel Bernardo, Fernando Cañas, Consuelo de Dios, Marina Díaz-Marsá, María Paz García-Portilla, et al. 2019. "Long-Acting Injectable Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia in Spain." *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental* 12 (2): 92–105. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.03.006>.
- Artaloytia, Juan Francisco, Celso Arango, Adrienne Lahti, Javier Sanz, Ana Pascual, Pedro Cubero, David Prieto, and Tomás Palomo. 2006. "Negative Signs and Symptoms Secondary to Antipsychotics: A Double-Blind, Randomized Trial of a Single Dose of Placebo, Haloperidol, and Risperidone in Healthy Volunteers." *American Journal of Psychiatry* 163 (3): 488–93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.488>.
- Bareis, Natalie, Mark Olfson, Melanie Wall, and T. Scott Stroup. 2021. "Variation in Psychotropic Medication Prescription for Adults With Schizophrenia in the United States." *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, September, appips202000932. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000932>.
- Bighelli, Irene, Alessandro Rodolico, Helena García-Mieres, Gabi Pitschel-Walz, Wulf-Peter Hansen, Johannes Schneider-Thoma, Spyridon Sifas, et al. 2021. "Psychosocial and Psychological Interventions for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *The Lancet. Psychiatry* 8 (11): 969–80. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1).
- Bowtell, Meghan, Aswin Ratheesh, Patrick McGorry, Eoin Killackey, and Brian O'Donoghue. 2018. "Clinical and Demographic Predictors of Continuing Remission or Relapse Following Discontinuation of Antipsychotic Medication after a First Episode of Psychosis. A Systematic Review." *Schizophrenia Research* 197 (July): 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.010>.

- Cadena, Elyse J., David M. White, Nina V. Kraguljac, Meredith A. Reid, Ripu Jindal, Roland Matthew Pixley, and Adrienne C. Lahti. 2019. "Cognitive Control Network Dysconnectivity and Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 204 (February): 262–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.045>.
- Charlson, Fiona J., Alize J. Ferrari, Damian F. Santomauro, Sandra Diminic, Emily Stockings, James G. Scott, John J. McGrath, and Harvey A. Whiteford. 2018. "Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016." *Schizophrenia Bulletin* 44 (6): 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>.
- Chouinard, G., and BD Jones. 1980. "Neuroleptic-Induced Supersensitivity Psychosis: Clinical and Pharmacologic Characteristics." *American Journal of Psychiatry* 137 (1): 16–21. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.1.16>.
- Clinicaltrials.gov. n.d. "Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumateperone Long-Acting Injectable in Patients With Schizophrenia." <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04709224>.
- Correll, Christoph U., and Oliver D. Howes. 2021. "Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options." *The Journal of Clinical Psychiatry* 82 (5): MY20096AH1C. <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>.
- Correll, Christoph U., Jose M. Rubio, and John M. Kane. 2018. "What Is the Risk-Benefit Ratio of Long-Term Antipsychotic Treatment in People with Schizophrenia?" *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 17 (2): 149–60. <https://doi.org/10.1002/wps.20516>.
- Correll, Christoph U., and Nina R Schooler. 2020. "Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 16 (February): 519–34. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>.
- Davani, Ashkhan, J. Kane, and Jose M. Rubio. n.d. "Covariation of Antipsychotic and Motor Effects of Antipsychotic Drugs: An Individual Participant Level Meta-Analysis." Poster presented at the 2022 meeting of the Schizophrenia International Research Society.
- Demjaha, A., J. M. Lappin, D. Stahl, M. X. Patel, J. H. MacCabe, O. D. Howes, M. Heslin, et al. 2017. "Antipsychotic Treatment Resistance in First-Episode Psychosis: Prevalence, Subtypes and Predictors." *Psychological Medicine* 47 (11): 1981–89. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>.
- Demjaha, Arsime, Robin M. Murray, Philip K. McGuire, Shitij Kapur, and Oliver D. Howes. 2012. "Dopamine Synthesis Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 169 (11): 1203–10. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>.
- European Medicines Agency. 2002. "Leponex Label." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leponex>.

- Fazel, Seena, Gautam Gulati, Louise Linsell, John R. Geddes, and Martin Grann. 2009. "Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis." Edited by John McGrath. *PLoS Medicine* 6 (8): e1000120. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120>.
- Food and Drug Administration. 1989. "Clozaril Package Insert." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019758s062lbl.pdf.
- Fraguas, David, Jessica Merchan-Naranjo, Angel del Rey-Mejias, Josefina Castro-Fornieles, Ana Gonzalez-Pinto, Marta Rapado-Castro, Laura Pina-Camacho, et al. 2014. "A Longitudinal Study on the Relationship between Duration of Untreated Psychosis and Executive Function in Early-Onset First-Episode Psychosis." *Schizophrenia Research* 158 (1–3): 126–33. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.038>.
- Fraguas, David, Angel del Rey-Mejias, Carmen Moreno, Josefina Castro-Fornieles, Montserrat Graell, Soraya Otero, Ana Gonzalez-Pinto, et al. 2014. "Duration of Untreated Psychosis Predicts Functional and Clinical Outcome in Children and Adolescents with First-Episode Psychosis: A 2-Year Longitudinal Study." *Schizophrenia Research* 152 (1): 130–38. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.018>.
- Goff, Donald C., Peter Falkai, W. Wolfgang Fleischhacker, Ragy R. Girgis, Rene M. Kahn, Hiroyuki Uchida, Jingping Zhao, and Jeffrey A. Lieberman. 2017. "The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 174 (9): 840–49. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16091016>.
- Harrow, M., T. H. Jobe, and R. N. Faull. 2012. "Do All Schizophrenia Patients Need Antipsychotic Treatment Continuously throughout Their Lifetime? A 20-Year Longitudinal Study." *Psychological Medicine* 42 (10): 2145–55. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000220>.
- Hjorthøj, Carsten, Anne Emilie Stürup, John J. McGrath, and Merete Nordentoft. 2017. "Years of Potential Life Lost and Life Expectancy in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet. Psychiatry* 4 (4): 295–301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0).
- Højlund, Mikkel, Adam F. Kemp, Peter M. Haddad, Joanna C. Neill, and Christoph U. Correll. 2021. "Standard versus Reduced Dose of Antipsychotics for Relapse Prevention in Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials." *The Lancet. Psychiatry* 8 (6): 471–86. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00078-X).
- Howes, Oliver D., Joseph Kambeitz, Euitae Kim, Daniel Stahl, Mark Slifstein, Anissa Abi-Dargham, and Shitij Kapur. 2012. "The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment." *Archives of General Psychiatry* 69 (8): 776–86. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>.
- Howes, Oliver D., and Shitij Kapur. 2014. "A Neurobiological Hypothesis for the Classification of Schizophrenia: Type a (Hyperdopaminergic) and Type B (Normodopaminergic)." *British Journal of Psychiatry* 205 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>.

- Howes, Oliver D., Rob McCutcheon, Ofer Agid, Andrea de Bartolomeis, Nico J. M. van Beveren, Michael L. Birnbaum, Michael A. P. Bloomfield, et al. 2017. "Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology." *The American Journal of Psychiatry* 174 (3): 216–29. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>.
- Hui, Christy L. M., Gloria H. Y. Wong, Jennifer Y. M. Tang, W. C. Chang, Sherry K. W. Chan, Edwin H. M. Lee, May M. L. Lam, et al. 2013. "Predicting 1-Year Risk for Relapse in Patients Who Have Discontinued or Continued Quetiapine after Remission from First-Episode Psychosis." *Schizophrenia Research* 150 (1): 297–302. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.010>.
- Hui, Christy LM, William G Honer, Edwin HM Lee, Wc Chang, Sherry KW Chan, Emily SM Chen, Edwin PF Pang, et al. 2019. "Predicting First-Episode Psychosis Patients Who Will Never Relapse over 10 Years." *Psychological Medicine* 49 (13): 2206–14. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003070>.
- Jääskeläinen, Erika, Pauliina Juola, Noora Hirvonen, John J. McGrath, Sukanta Saha, Matti Isohanni, Juha Veijola, and Jouko Miettunen. 2013. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 39 (6): 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>.
- Jauhar, Sameer, Robert McCutcheon, Faith Borgan, Mattia Veronese, Matthew Nour, Fiona Pepper, M. Rogdaki, et al. 2018. "The Relationship between Cortical Glutamate and Striatal Dopamine in First-Episode Psychosis: A Cross-Sectional Multimodal PET and Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging Study." *The Lancet. Psychiatry* 5 (10): 816–23. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30268-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30268-2).
- Kahn, René S., Iris E. Sommer, Robin M. Murray, Andreas Meyer-Lindenberg, Daniel R. Weinberger, Tyrone D. Cannon, Michael O'Donovan, et al. 2015. "Schizophrenia." *Nature Reviews Disease Primers*, November, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>.
- Kanahara, Nobuhisa, Hiroshi Kimura, Yasunori Oda, Fumiaki Ito, and Masaomi Iyo. 2021. "Recent Discussions on Dopamine Supersensitivity Psychosis: Eight Points to Consider When Diagnosing Treatment-Resistant Schizophrenia." *Current Neuropsychology* 19 (12): 2214–26. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210125152815>.
- Kane, John M., Taishiro Kishimoto, and Christoph U. Correll. 2013. "Non-Adherence to Medication in Patients with Psychotic Disorders: Epidemiology, Contributing Factors and Management Strategies." *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 12 (3): 216–26. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>.
- Kane, John M., Delbert G. Robinson, Nina R. Schooler, Kim T. Mueser, David L. Penn, Robert A. Rosenheck, Jean Addington, et al. 2016. "Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program."

- The American Journal of Psychiatry* 173 (4): 362–72.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050632>.
- Kane, John M., Nina R. Schooler, Patricia Marcy, Eric D. Achtyes, Christoph U. Correll, and Delbert G. Robinson. 2019. “Patients With Early-Phase Schizophrenia Will Accept Treatment With Sustained-Release Medication (Long-Acting Injectable Antipsychotics): Results From the Recruitment Phase of the PRELAPSE Trial.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 80 (3): 18m12546.
<https://doi.org/10.4088/JCP.18m12546>.
- Kapur, Shitij. 2003. “Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia.” *American Journal of Psychiatry* 160 (1): 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>.
- Khokhar, Jibran Y., Lucas L. Dwiell, Angela M. Henricks, Wilder T. Doucette, and Alan I. Green. 2018. “The Link between Schizophrenia and Substance Use Disorder: A Unifying Hypothesis.” *Schizophrenia Research* 194 (April): 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>.
- Kim, Seoyoung, Sang Ho Shin, Barbara Santangelo, Mattia Veronese, Seung Kwan Kang, Jae Sung Lee, Gi Jeong Cheon, et al. 2021. “Dopamine Dysregulation in Psychotic Relapse after Antipsychotic Discontinuation: An [18F]DOPA and [11C]Raclopride PET Study in First-Episode Psychosis.” *Molecular Psychiatry* 26 (7): 3476–88. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00879-0>.
- Kishimoto, Taishiro, Katsuhiko Hagi, Shunya Kurokawa, John M. Kane, and Christoph U. Correll. 2021. “Long-Acting Injectable versus Oral Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Randomised, Cohort, and Pre-Post Studies.” *The Lancet. Psychiatry* 8 (5): 387–404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0).
- Kishimoto, Taishiro, Katsuhiko Hagi, Masahiro Nitta, Stefan Leucht, Mark Olfson, John M. Kane, and Christoph U. Correll. 2018. “Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies.” *Schizophrenia Bulletin* 44 (3): 603–19. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx090>.
- Kishimoto, Taishiro, Masahiro Nitta, Michael Borenstein, John M. Kane, and Christoph U. Correll. 2013. “Long-Acting Injectable versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (10): 957–65. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08440>.
- Kishimoto, Taishiro, Alfred Robenzadeh, Claudia Leucht, Stefan Leucht, Koichiro Watanabe, Masaru Mimura, Michael Borenstein, John M. Kane, and Christoph U. Correll. 2014. “Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials.” *Schizophrenia Bulletin* 40 (1): 192–213.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>.
- Kotov, Roman, Laura Fochtmann, Kaiqiao Li, Marsha Tanenberg-Karant, Eduardo A. Constantino, Joan Rubinstein, Greg Perlman, et al. 2017. “Declining Clinical Course of Psychotic Disorders Over the

- Two Decades Following First Hospitalization: Evidence From the Suffolk County Mental Health Project." *American Journal of Psychiatry* 174 (11): 1064–74.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101191>.
- Kovarova, Martina, S. Rahima Benhabbour, Ivana Massud, Rae Ann Spagnuolo, Brianna Skinner, Caroline E. Baker, Craig Sykes, et al. 2018. "Ultra-Long-Acting Removable Drug Delivery System for HIV Treatment and Prevention." *Nature Communications* 9 (1): 4156.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06490-w>.
- Lally, J., O. Ajnakina, M. Di Forti, A. Trotta, A. Demjaha, A. Kolliakou, V. Mondelli, et al. 2016. "Two Distinct Patterns of Treatment Resistance: Clinical Predictors of Treatment Resistance in First-Episode Schizophrenia Spectrum Psychoses." *Psychological Medicine* 46 (15): 3231–40.
<https://doi.org/10.1017/S0033291716002014>.
- Lencz, Todd, Ashley Moyett, Miklos Argyelan, Anita D. Barber, John Cholewa, Michael L. Birnbaum, Juan A. Gallego, et al. 2021. "Frontal Lobe FALFF Measured from Resting-State FMRI at Baseline Predicts Acute Treatment Response in First Episode Psychosis." Preprint. *Psychiatry and Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.25.21261112>.
- Leucht, Stefan, Sofia Bauer, Spyridon Sifakis, Tasnim Hamza, Hui Wu, Johannes Schneider-Thoma, Georgia Salanti, and John M. Davis. 2021. "Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-Analysis." *JAMA Psychiatry* 78 (11): 1238–48. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2130>.
- Leucht, Stefan, Andrea Cipriani, Loukia Spineli, Dimitris Mavridis, Deniz Örey, Franziska Richter, Myrto Samara, et al. 2013. "Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Multiple-Treatments Meta-Analysis." *The Lancet* 382 (9896): 951–62.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
- Leucht, Stefan, Sandra Hierl, Werner Kissling, Markus Dold, and John M. Davis. 2012. "Putting the Efficacy of Psychiatric and General Medicine Medication into Perspective: Review of Meta-Analyses." *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 200 (2): 97–106.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.096594>.
- Leucht, Stefan, Magdolna Tardy, Katja Komossa, Stephan Heres, Werner Kissling, Georgia Salanti, and John M. Davis. 2012. "Antipsychotic Drugs versus Placebo for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Lancet (London, England)* 379 (9831): 2063–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6).
- Lieberman, J.A., J.M. Kane, and J. Alvir. 1987. "Provocative Tests with Psychostimulant Drugs in Schizophrenia." *Psychopharmacology* 91 (4): 415–33. <https://doi.org/10.1007/BF00216006>.
- Lieberman, Jeffrey A., and Michael B. First. 2018. "Psychotic Disorders." Edited by Allan H. Ropper. *New England Journal of Medicine* 379 (3): 270–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801490>.
- Lopez, Leonardo V., Atef Shaikh, Jonathan Merson, Jessica Greenberg, Raymond F. Suckow, and John M. Kane. 2017. "Accuracy of Clinician Assessments of Medication Status in the Emergency

- Setting: A Comparison of Clinician Assessment of Antipsychotic Usage and Plasma Level Determination." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 37 (3): 310–14.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000697>.
- Maia, Tiago V., and Michael J. Frank. 2017. "An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 81 (1): 52–66.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>.
- Matson, Johnny L., and Sara Mahan. 2010. "Antipsychotic Drug Side Effects for Persons with Intellectual Disability." *Research in Developmental Disabilities* 31 (6): 1570–76.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.05.005>.
- McCutcheon, R., K. Beck, E. D'Ambrosio, J. Donocik, C. Gobjila, S. Jauhar, S. Kaar, et al. 2018. "Antipsychotic Plasma Levels in the Assessment of Poor Treatment Response in Schizophrenia." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 137 (1): 39–46. <https://doi.org/10.1111/acps.12825>.
- McCutcheon, Robert, Katherine Beck, Sameer Jauhar, and Oliver D. Howes. 2018. "Defining the Locus of Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: A Meta-Analysis and Test of the Mesolimbic Hypothesis." *Schizophrenia Bulletin* 44 (6): 1301–11. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>.
- Moilanen, J. M., M. Haapea, E. Jääskeläinen, J. M. Veijola, M. K. Isohanni, H. J. Koponen, and J. Miettunen. 2016. "Long-Term Antipsychotic Use and Its Association with Outcomes in Schizophrenia - the Northern Finland Birth Cohort 1966." *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 36 (August): 7–14.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.03.002>.
- Murray, Robin M., Peter B. Jones, Ezra Susser, Jim van Os, and Mary Cannon. 2003. *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge University Press; US.
- Murray, Robin M., Diego Quattrone, Sridhar Natesan, Jim van Os, Merete Nordentoft, Oliver Howes, Marta Di Forti, and David Taylor. 2016. "Should Psychiatrists Be More Cautious about the Long-Term Prophylactic Use of Antipsychotics?" *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 209 (5): 361–65. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.182683>.
- Novick, Diego, Josep Maria Haro, David Suarez, Victor Perez, Ralf W. Dittmann, and Peter M. Haddad. 2010. "Predictors and Clinical Consequences of Non-Adherence with Antipsychotic Medication in the Outpatient Treatment of Schizophrenia." *Psychiatry Research* 176 (2–3): 109–13.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004>.
- Osterberg, Lars, and Terrence Blaschke. 2005. "Adherence to Medication." *The New England Journal of Medicine* 353 (5): 487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050100>.
- Pennington, Mark, and Paul McCrone. 2017. "The Cost of Relapse in Schizophrenia." *Pharmacoeconomics* 35 (9): 921–36. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0515-3>.
- Perkins, Diana O. 2006. "Review: Longer Duration of Untreated Psychosis Is Associated with Worse Outcome in People with First Episode Psychosis." *Evidence-Based Mental Health* 9 (2): 36.

- Perkins, Diana O., Jacqueline L. Johnson, Robert M. Hamer, Robert B. Zipursky, Richard S. Keefe, Franca Centorrino, Alan I. Green, et al. 2006. "Predictors of Antipsychotic Medication Adherence in Patients Recovering from a First Psychotic Episode." *Schizophrenia Research* 83 (1): 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.016>.
- Perlstein, Itay, Avia Merenlender Wagner, Roberto Gomeni, Michael Lamson, Eran Harary, Ofer Spiegelstein, Attila Kalmanczhelyi, et al. 2022. "Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of TV-46000: A Long-Acting Injectable Formulation of Risperidone." *Clinical Pharmacology in Drug Development*, March. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1078>.
- Quitkin, F., A. Rifkin, J. Kane, J. R. Ramos-Lorenzi, and D. F. Klein. 1978. "Long-Acting Oral vs Injectable Antipsychotic Drugs in Schizophrenics: A One-Year Double-Blind Comparison in Multiple Episode Schizophrenics." *Archives of General Psychiatry* 35 (7): 889–92. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770310095007>.
- Robinson, Delbert, Margaret G. Woerner, Jose Ma J. Alvir, Robert Bilder, Robert Goldman, Stephen Geisler, Amy Koreen, et al. 1999. "Predictors of Relapse Following Response from a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder." *Archives of General Psychiatry* 56 (3): 241–47. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.241>.
- Rubio, Jose M., Heidi Taipale, Antti Tanskanen, Christoph U. Correll, John M. Kane, and Jari Tiihonen. 2021. "Long-Term Continuity of Antipsychotic Treatment for Schizophrenia: A Nationwide Study." *Schizophrenia Bulletin* 47 (6): 1611–20. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab063>.
- Rummel, C., J. Hamann, W. Kissling, and S. Leucht. 2003. "New Generation Antipsychotics for First Episode Schizophrenia." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4: CD004410. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004410>.
- Samaha, Anne-Noël, Philip Seeman, Jane Stewart, Heshmat Rajabi, and Shitij Kapur. 2007. "'Breakthrough' Dopamine Supersensitivity during Ongoing Antipsychotic Treatment Leads to Treatment Failure over Time." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (11): 2979–86. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5416-06.2007>.
- Sarpal, Deepak K., Miklos Argyelan, Delbert G. Robinson, Philip R. Szeszko, Katherine H. Karlsgodt, Majnu John, Noah Weissman, et al. 2016. "Baseline Striatal Functional Connectivity as a Predictor of Response to Antipsychotic Drug Treatment." *The American Journal of Psychiatry* 173 (1): 69–77. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121571>.
- Sarpal, Deepak K., Delbert G. Robinson, Todd Lencz, Miklos Argyelan, Toshikazu Ikuta, Katherine Karlsgodt, Juan A. Gallego, John M. Kane, Philip R. Szeszko, and Anil K. Malhotra. 2015. "Antipsychotic Treatment and Functional Connectivity of the Striatum in First-Episode Schizophrenia." *JAMA Psychiatry* 72 (1): 5–13. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734>.
- Schoeler, Tabea, Natalia Petros, Marta Di Forti, Ewa Klamerus, Enrico Foglia, Robin Murray, and Sagnik Bhattacharyya. 2017. "Poor Medication Adherence and Risk of Relapse Associated with

- Continued Cannabis Use in Patients with First-Episode Psychosis: A Prospective Analysis." *The Lancet. Psychiatry* 4 (8): 627–33. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30233-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30233-X).
- Schoretsanitis, Georgios, John M. Kane, Christoph U. Correll, and Jose M. Rubio. 2022. "Predictors of Lack of Relapse After Random Discontinuation of Oral and Long-Acting Injectable Antipsychotics in Clinically Stabilized Patients with Schizophrenia: A Re-Analysis of Individual Participant Data." *Schizophrenia Bulletin* 48 (2): 296–306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab091>.
- Silvestri, Simone, Mary V. Seeman, Juan-Carlos Negrete, Sylvain Houle, C.M. Shammi, Garry J. Remington, Shitij Kapur, et al. 2000. "Increased Dopamine D 2 Receptor Binding after Long-Term Treatment with Antipsychotics in Humans: A Clinical PET Study." *Psychopharmacology* 152 (2): 174–80. <https://doi.org/10.1007/s002130000532>.
- Stahl, Stephen M. 2017. "Neuronal Traffic Signals in Tardive Dyskinesia: Not Enough 'Stop' in the Motor Striatum." *CNS Spectrums* 22 (6): 427–34. <https://doi.org/10.1017/S109285291700061X>.
- Stone, William S., Bing Cai, Xinhua Liu, Margaux M.-R. Grivel, Gary Yu, Yangmu Xu, Xinyi Ouyang, et al. 2020. "Association Between the Duration of Untreated Psychosis and Selective Cognitive Performance in Community-Dwelling Individuals With Chronic Untreated Schizophrenia in Rural China." *JAMA Psychiatry* 77 (11): 1116–26. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1619>.
- Sun, Shawn X., Gordon G. Liu, Dale B. Christensen, and Alex Z. Fu. 2007. "Review and Analysis of Hospitalization Costs Associated with Antipsychotic Nonadherence in the Treatment of Schizophrenia in the United States." *Current Medical Research and Opinion* 23 (10): 2305–12. <https://doi.org/10.1185/030079907X226050>.
- Taipale, Heidi, Johannes Schneider-Thoma, Justo Pinzón-Espinosa, Joaquim Radua, Orestis Efthimiou, Christiaan H. Vinkers, Ellenor Mittendorfer-Rutz, et al. 2022. "Representation and Outcomes of Individuals With Schizophrenia Seen in Everyday Practice Who Are Ineligible for Randomized Clinical Trials." *JAMA Psychiatry* 79 (3): 210–18. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3990>.
- Taipale, Heidi, Antti Tanskanen, Christoph U. Correll, and Jari Tiihonen. 2022. "Real-World Effectiveness of Antipsychotic Doses for Relapse Prevention in Patients with First-Episode Schizophrenia in Finland: A Nationwide, Register-Based Cohort Study." *The Lancet. Psychiatry*, February, S2215-0366(22)00015-3. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00015-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00015-3).
- Taipale, Heidi, Antti Tanskanen, Juha Mehtälä, Pia Vattulainen, Christoph U. Correll, and Jari Tiihonen. 2020. "20-Year Follow-up Study of Physical Morbidity and Mortality in Relationship to Antipsychotic Treatment in a Nationwide Cohort of 62,250 Patients with Schizophrenia (FIN20)." *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 19 (1): 61–68. <https://doi.org/10.1002/wps.20699>.
- Takeuchi, Hiroyoshi, Cynthia Siu, Gary Remington, Gagan Fervaha, Robert B. Zipursky, George Foussias, and Ofer Agid. 2019. "Does Relapse Contribute to Treatment Resistance? Antipsychotic Response in First- vs. Second-Episode Schizophrenia."

- Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 44 (6): 1036–42. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>.
- Tanskanen, Antti, Heidi Taipale, Marjaana Koponen, Anna-Maija Tolppanen, Sirpa Hartikainen, Riitta Ahonen, and Jari Tiihonen. 2015. "From Prescription Drug Purchases to Drug Use Periods – a Second Generation Method (PRE2DUP)." *BMC Medical Informatics and Decision Making* 15 (March): 21. <https://doi.org/10.1186/s12911-015-0140-z>.
- Velthorst, Eva, Anne-Kathrin J. Fett, Avraham Reichenberg, Greg Perlman, Jim van Os, Evelyn J. Bromet, and Roman Kotov. 2017. "The 20-Year Longitudinal Trajectories of Social Functioning in Individuals With Psychotic Disorders." *American Journal of Psychiatry* 174 (11): 1075–85. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111419>.
- Volkow, N. D. 2009. "Substance Use Disorders in Schizophrenia--Clinical Implications of Comorbidity." *Schizophrenia Bulletin* 35 (3): 469–72. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp016>.
- Wils, Regitze Sølling, Ditte Resendal Gotfredsen, Carsten Hjorthøj, Stephen F. Austin, Nikolai Albert, Rikke Gry Secher, Anne Amalie Elgaard Thorup, Ole Mors, and Merete Nordentoft. 2017. "Antipsychotic Medication and Remission of Psychotic Symptoms 10years after a First-Episode Psychosis." *Schizophrenia Research* 182 (April): 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.030>.
- Wunderink, Lex, Roeline M. Nieboer, Durk Wiersma, Sjoerd Sytema, and Fokko J. Nienhuis. 2013. "Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy: Long-Term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial." *JAMA Psychiatry* 70 (9): 913–20. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.19>.
- Wunderink, Lex, Fokko J. Nienhuis, Sjoerd Sytema, Cees J. Slooff, Rikus Knegtering, and Durk Wiersma. 2007. "Guided Discontinuation versus Maintenance Treatment in Remitted First-Episode Psychosis: Relapse Rates and Functional Outcome." *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (5): 654–61. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0502>.
- Yoshida, Kazunari, and Hiroyoshi Takeuchi. 2021. "Dose-Dependent Effects of Antipsychotics on Efficacy and Adverse Effects in Schizophrenia." *Behavioural Brain Research* 402 (March): 113098. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113098>.