

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Psühhiaatrite Selts</i>
Postiaadress	<i>Raja 31, 50714 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	
E-posti aadress	<i>sven.janno@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Sven Janno</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Ravi süstitava atüüpilise antipsühhootikumi depoovormiga, 1 manustamiskord</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>333R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p>Teenuses sisalduvad ravimid:</p> <p>1) aripiprasooli süstitav depoovorm (400mg)</p> <p>2) olansapiini süstitav depoovorm (210mg; 300mg; 405mg)</p> <p>3) paliperidoon palmitaat (50mg; 75mg; 100mg; 150mg)</p> <p>4) süstitava risperidooni depoovorm (25mg; 37,5mg; 50mg)</p> <p>Täiendavad selgitused:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koodiga 333R tähistatud ravimiga ravi alustamise üle otsustab piirkondliku haigla ekspertkomisjon ning teenust osutatakse ühele patsiendile kuni 26 korda aastas. • Ravi süstitava atüüpilise antipsühhootikumi depoovormiga (kood 333R) on näidustatud skisofreeniat põdeval haigel, kellel suukaudse antipsühhootilise raviga on saavutatud stabiilne remissioon vastavalt Marder et al 1991 kriteeriumidele, kuid kes on lõpetanud toetusravi patsiendi enda või tema lähedaste andmetel või kasutab ravimeid ebaregulaarselt ning seetõttu on häire kulg muutunud, on ilmnenud algava häire ägenemise tunnused ravijuhises kirjeldatud tunnustel, või esineb kõrge risk haiguse ägenemiseks. • Atüüpilise antipsühhootikumi depoovormi kasutamise näidustuse korral on vajalik patsiendi ravida enne depooletõlmimiseks adekvaatse annuse ja adekvaatse pikkusega perioodi vältel sama toimeaine suukaudse ravimvormiga, et teha kindlaks patsiendi toimeaine taluvus ning sümptomite alluvus ravile. • Atüüpilise antipsühhootikumi depoovormi kasutamisel on vajalik ravilepingus fikseerida patsiendi informeeritud nõusolek.

2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

1) Aripiprasooli süstitav depoovorm - **ABILIFY MAINTENA**- on näidustatud skisofreenia säilitusraviks suukaudse aripiprasooliga stabiliseeritud täiskasvanud patsientidel (SPC).

2) Olansapiini süstitav depoovorm - **ZYPADHERA**- on näidustatud skisofreenia säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on suukaudse olansapiinraviga skisofreenia piisavalt stabiliseeritud (SPC).

3) Paliperidoon palmitaat - **XEPLION**- on näidustatud skisofreenia säilitusraviks paliperidooni või risperidooni abil stabiliseeritud täiskasvanud patsientidel.

Valitud täiskasvanud skisofreeniaga patsientidel ja patsientidel, kes on varem allunud ravile suukaudse paliperidooni või risperidooniga, võib XEPLION'i kasutada eelneva stabiliseerimiseta suukaudse ravi abil, kui psühhootilised sümptomid on kerged kuni mõõdukad ning vajalik on pikaajaline süsteravi (SPC).

4) Süstitava risperidooni depoovorm - **RISPOLEPT CONSTA**- on näidustatud skisofreenia säilitusraviks patsientidel, kellel on suukaudsete antipsühhootikumidega saavutatud haiguse stabilisatsioon (SPC).

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

Skisofreenia on enamasti nooremas täiskasvanueas algav ja krooniliselt kulgev raske psüühikahäire. Skisofreenia levimus on püsinud eri riikides stabiilsena, keskmiselt 1,1% rahvastikust (NIMH). Eestis arvatakse skisofreeniahaigeid olevat ca 13 000, neist ravi kasutavaid haigeid on 8241 (EHK 2013). Eestis põhjustab skisofreenia ligikaudu 3% rahvastiku kogu tervisekaotusest ja on haiguste edetabelis viiendal kohal nii meeste kui naiste osas (M.Reinap et al „Vaimse tervise interventsioonide majanduslik kulutõhususe hindamine“, Tallinn 2005). Skisofreeniast põhjustatud kahju on nii rahaline, psühholoogiline kui sotsiaalne, põhjustades kannatusi ja kulutusi nii haige pereliikmetele kui ühiskonnale.

Haigestuvad nii mehed kui naised, mehed enamasti 20-28 aasta vanuses, naised veidi hiljem, 77%-l juhtudest enne 30. eluaastat (Heiden and Hafner, 2000). Samasse ajajärku langevad reeglina patsiendi haridustee jätkumine, tööelu algus, perekonnaloome ja paljud teised olulise tähtsusega sotsiaalsed sündmused, mistõttu sõltub haige psüühilise tervise tagamisest sellel perioodil nii edasise ravikoostöö kujunemine ja ravitulemus kui ka sotsiaalse toimetuleku tase.

Haiguse kulgu iseloomustavad korduvad psühhooosi ägenemised (relapsid), mille käigus avalduvad erinevad meelepettelised elamused, luulumõtted, meeleolumuutused ning neist tulenev ebaadekvaatne ja sageli rahutu käitumine. Korduvate psühhooosi ägenemiste tulemusena süvenevad ja muutuvad püsivaks häired haige vaimses tegevuses (kognitiivsed häired) ning tunde- ja tahteelus (negatiivsed sümptomid), mis põhjustavad olulise töö- ja toimetulekuvõime languse.

Kulutused riigi eelarvest skisofreeniale on kõigis arenenud riikides suured, reeglina 1,5-3% kogu tervishoiule eraldatud rahalistest vahenditest (Knapp 2005). Kulud jagunevad otsesteks ja kaudseteks kuludeks. Otsesed kulud tulenevad eelkõige ägenemistest põhjustatud korduvatest hospitaliseerimistest (enamikes riikides moodustavad need kuni 2/3 kõigist otsestest kuludest). Kuna Eestis on võrreldes muu Euroopaga haiglakulud suhteliselt väiksema osakaaluga, moodustavad kindla osa otsestest kuludest ka antipsühhootiliste ravimite kulud. Enamikes arenenud riikides moodustavad ravimid väikese osa kogukuludest.

Skisofreenia kaudsed kulud on kõikjal suuremad kui otsesed kulud. Kaudsed kulud tulenevad töökaotusest (mitte töötamisest- 68,2%), produktiivsuse langusest (16,4%), suremusest (10,4%) ja hooldajate produktiivsuse langusest (6,0%) (Chang et al 2008).

Psühhosivastased ravimid on standardraviks haigussümptomite vähendamiseks ja toimetuleku parandamiseks skisofreeniahaigetel. **Ravi eesmärkideks erinevates ravijuhistes on skisofreenia sümptomite vähendamine või kõrvaldamine, elukvaliteedi ja toimetuleku parandamine ning patsiendi maksimaalselt võimaliku taastumise toetamine.**

Kuigi saadaval on erinevaid ravivõimalusi, on raviga osaline või täielik mittesoostumus suukaudsete antipsühhootikumide puhul levinud ja hooldajate sõnul nende suurimaks probleemiks (Awad and Wallace, 1999). **Haiguse iseärasuste (võimetus mõista ja tunnistada haiguse olemasolu, elukestev ravivajadus), puuduliku raviefekti, vähese kõrvalabi või kõrvaltoimete tõttu on skisofreeniahaigete koostöövalmidus raviks vähene.** 30-40%-l skisofreeniahaigetest on koostöövalmiduse puudumise põhjuseks kaasuv sõltuvushäire, mis suurendab oluliselt ka kuritegevuse riski (Fazel S et al 2009). Erinevatel mahukatel analüüsidel on leitud, et patsientide poolt manustatakse keskmiselt 58% neile määratud ravimitest (Cramer JA et al 1998) ja **41,2% patsientidest ei täida korralikult antud ravisoovitusi** (Lacro JB et al 2002). Suukaudse psühhosivastase ravi katkestab 1,5 aasta jooksul 74% kroonilistest skisofreeniahaigetest (Lieberman JA, Stroup ST 2011; CATIE uuring) ja esmastest skisofreeniahaigetest katkestab toetusravi esimese aasta jooksul 42%,

ravi tüüpilise psühhoosivastase ravimiga katkestati keskmiselt esimese poole kuu vältel (L. Cirome 2008; EUFEST uuring). Soome esmastest psühhoosihaigetest ostis psühhoosivastase ravimi välja 30 päeva jooksul vaid 58,2% ja kasutas ravimeid 30 päeva või enam 45,7% haigetest (Tiihonen J et al 2011). Halb soostumus säilitusravi perioodis viib uute ägenemiste tekkele, mis omakorda on seotud patsiendi funktsioneerimise kroonilise halvenemisega.

Ravi katkestanud haigetel esineb psühhoosi ägenemisi 5 korda rohkem kui haigetel, kes kasutavad ravimeid korrapäraselt (Kane JM 2007), 75% -l skisofreeniahaigetest vallandub psühhoos 12-18 kuu möödumise vältel ravi katkestamisest (Kissling W 1991, Davis JM et al 1994). On tõendatud pikatoimeliste süstitavate antipsühhootikumide eelis suukaudsete antipsühhootikumidega võrreldes hospitaliseerimise ärahoidmisel, **depooravimeid saanud haigete kordushospitaliseerimise risk moodustas 1/3 suukaudset ravi saanud haigetega võrreldes** (Kishimoto T et al 2013; Tiihonen et al 2011; Asseburg C, Willis M et al 2012). Ka väikesed pausid ravis (üks kuni kümme päeva) suurendavad hospitaliseerimise tõenäosust kaks korda, pikemad pausid ravis (üle 30 päeva) suurendavad hospitaliseerimise tõenäosust ligikaudu neli korda (Weiden et al., 2004). **Korrapärase toetusravi tagamine võimaldab säästa ravikulusid sagedastele ja kestvatele haiglaravikuuridele** (Llorca PM 2008), **parandada haiguse kulgu ja haige edasist elukvaliteeti** (Morken et al 2008; Olivares et al 2009, Leucht 2011).

Antud mõju on oluline kõikides patsiendigruppides, kuid **kõige enam väljendunud just patsientidel, kelle haigus on diagnoositud vähem kui viis aastat tagasi.**

Viie aasta jooksul peale esimest skisofreenia episoodi esineb enamik haiguse ägenemisi (Muller, 2004), psühhoosivastase ravi katkestamisel esimese kahe aasta vältel on psühhoosi ägenemise tõenäosus 80% (NIMH). Mida rohkem ägenemisi haige kogeb, seda pikemat psühhoosivastast ravikuuri vajab iga järgnev ägenemine, et sümptomid taanduksid (Muller, 2004). Esmase episoodiga patsiendid vajavad sümptomite taandumiseks ligikaudu 40 päeva ravi; ravikuuri aeg suureneb teise episoodi ajal kuni 60 ravipäevani ja üle 120 päevani kolmanda episoodi ajal (Lieberman et al., 1996). Käesolevaks on uuringutel selgunud, et stabiilse psühhoosiravita kujunevad juba esmasel psühhoosihaiigel kiiresti välja aju hallaine vähenemine ja püsivad häired vaimses tegevuses (van Haren et al 2007). Samuti on kindlaks tehtud, et esmasest haiguseepisoodist ravi tulemusena saavutatud taastumine on oluliselt parem kui järgnevate episoodide järgselt (Morissette DA, Stahl SM 2012; Stahl SM 2013; Agid O et al 2011). **Seega on stabiilse psühhoosivastase ravi tagamine haiguse algfaasist alates hädavajalik, et alustada taastumist ja ennetada uusi ägenemisi, millest sõltub haiguse prognoos ja haige edasine elukvaliteet** (NIMH).

Pikatoimelised süstitavad tüüpilised antipsühhootikumid on ravimiturult kadumas, kuid vajadus sellise ravimvormi järele püsib ja seoses sõltuvushäirete laienenud levikuga noorukitel isegi suureneb.

Käesolevad ravijuhised soovivad pikatoimeliste psühhoosivastaste depoosivastaste kasutamist säilitusravina kui on kindlaks tehtud patsiendi puudulik ravisoostumus. Eestis on käesolevani ravimi kättesaadavus skisofreeniahaigetele olnud piiratud teenusepakkuja asukoha ja rahaliste võimalustega (teenust on olnud võimalik osutada suurte keskuste ümbruses elavatele haigetele).

Atüüpilised antipsühhootilised pikatoimelised süstitavad depoosivastased on demonstreerinud paremat raviefektiivsust, vähendavad oluliselt sümptomeid ja haiguse raskust võrreldes suukaudsete antipsühhootikumidega. Nad vähendavad oluliselt hospitaliseerimiste arvu, on hästi talutavad ja soodsa kõrvaltoimete profiiliga. Oluline on, et pikatoimeliste süstitavate ravimite kasutamisel paraneb märgatavalt raviga soostumus.

Ravivõimalusteks on olnud raviteenusena koodiga 333R manustatavad pikatoimelised süstitavad psühhoosivastased ravimid Rispolept Consta (manustamine 2x kuus), Xeplion, Abilify Maintena ja Zypadhera (manustamine 1-2 korda kuus)

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Teenuse tõendus põhjus kliiniliste uuringute põhjal on varasemalt tõendatud.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Pikatoimelised süstitavad antipsühhootikumid on soovitatud enamikes rahvuslikes skisofreeniaravi juhistes. *NICE* juhised soovivad depoo preparaate kasutada juhul, kui need on patsiendi poolt eelistatud nende mugavuse tõttu või juhul, kui on tegemist halva ravisoostumusega. *American Psychiatric Association Guidelines, 2004* soovivad depoo antipsühhootikumide kasutamist juhul, kui haiguse ägenemised on seotud osalise või täieliku mitte-soostumusega. *Saksamaa 2006* aasta juhised soovivad tugevalt depoo antipsühhootikumide kasutamist juhul, kui regulaarset antipsühhootilist ravi ei saa tagada ja kui selle tagamise vajadus on oluline või kui patsient eelistab depooravi. *Prantsusmaa Bioloogilise Psühhiaatria ja Neuropsühhofarmakoloogia Assotsiatsiooni (AFPBN) 20 DEC 2013* ravijuhis: Pikatoimelisi süstitavaid antipsühhootikumide tuleb süstemaatiliselt pakkuda esmase ravivalikuna enamikule pikaajalist antipsühhootilist ravi vajavatest haigetest.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Süstitavad atüüpilised antipsühhootikumide depoovormid on maailmapraktikas skisofreenia näidustusel laialdaselt kasutatavad.

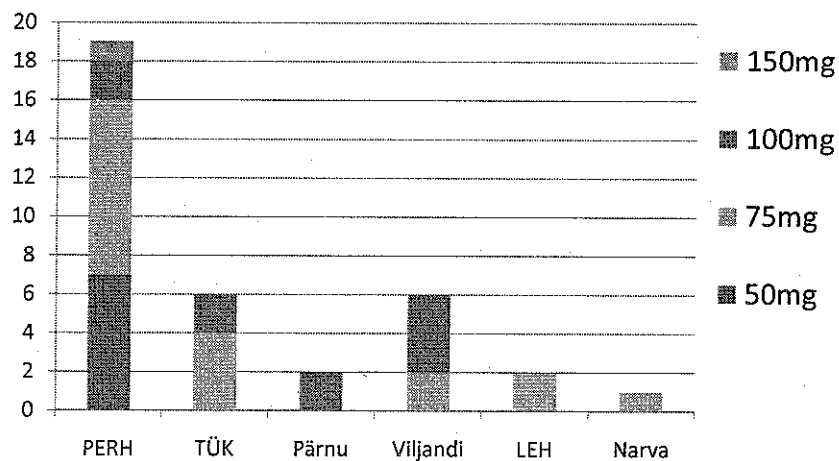
Atüüpilised süstitavad antipsühhootikumide depoovormid (Abilify Maintena, Xeplion, Rispolept Consta, Zypadhera) on kasutusel referentshinnaga 100% soodusravimina enamikus Euroopa riikides ilma piiranguteta.

Leedus on Rispolept Consta, Xeplion ja Zypadhera 100%-lised soodusravimid, Abilify maintena saab 100%- ga soodusravimi staatuse 2015.a. jaanuaris.

Piiratud soodustus (vajalik eelnev puudulikust ravijärgimusest põhjustatud ebatõhus ravi suukaudsete ravimitega) on Ungaris ja Tšehhi Vabariigis.

Teenuse osutamine Eestis seisuga aprill 2014a.

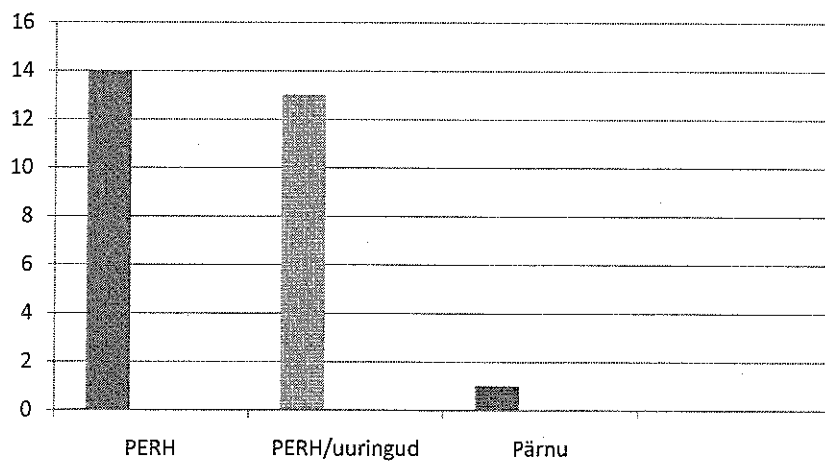
Xeplion (36pt)



K. Eino aprill 2014

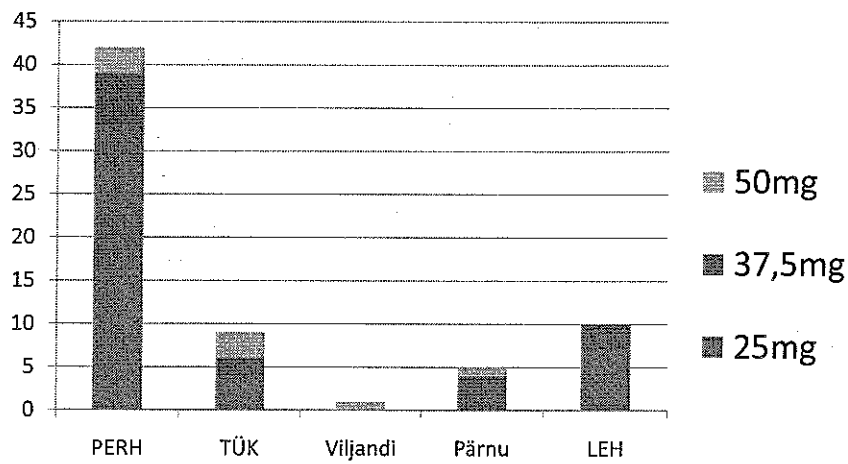
Joonis 1

Abilify maintena (28pt)



Joonis 2

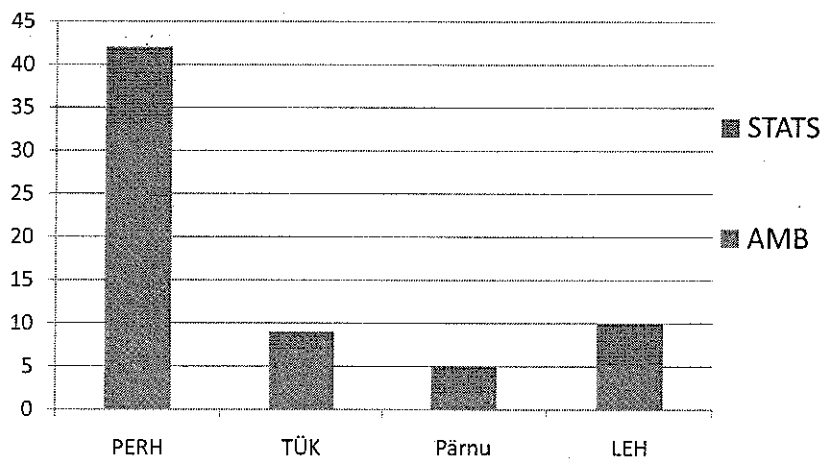
Rispolept consta (67pt)



K. Eino aprill 2014

Joonis 3

Rispolept consta Ambulatoorne/stats ravi



K. Eino aprill 2014

Joonis 4

Statsionaarse ravi analüüs

Pärnu:

- 1/3 vajas haiglaravi depooravi alustamise järgselt, viimasel 5 aastal pole vajanud
- 2 patsienti on vaatamata kõrgele raviannusele vajanud korduvaid ravikuure, mis depooravi foonil on lühenenud

K. Eino aprill 2014

Joonis 5

Statsionaarse ravi analüüs

Lõuna-Eesti Haigla

- 1/5 alates 2010 ravil (6x) 196 päeva, millest 117 päeva alates 06.12.13 (teenuse raha lõppedes); 25mg
- 4/5 korduvad lühiajalised ravikuurid
- Enamikul patsientidest väike raviannus ja suukaudne lisaravi, mis näitab, et piiratud ressurss ei võimalda vajaliku annuse rakendamist

K. Eino aprill 2014

Joonis 6

Statsionaarse ravi analüüs

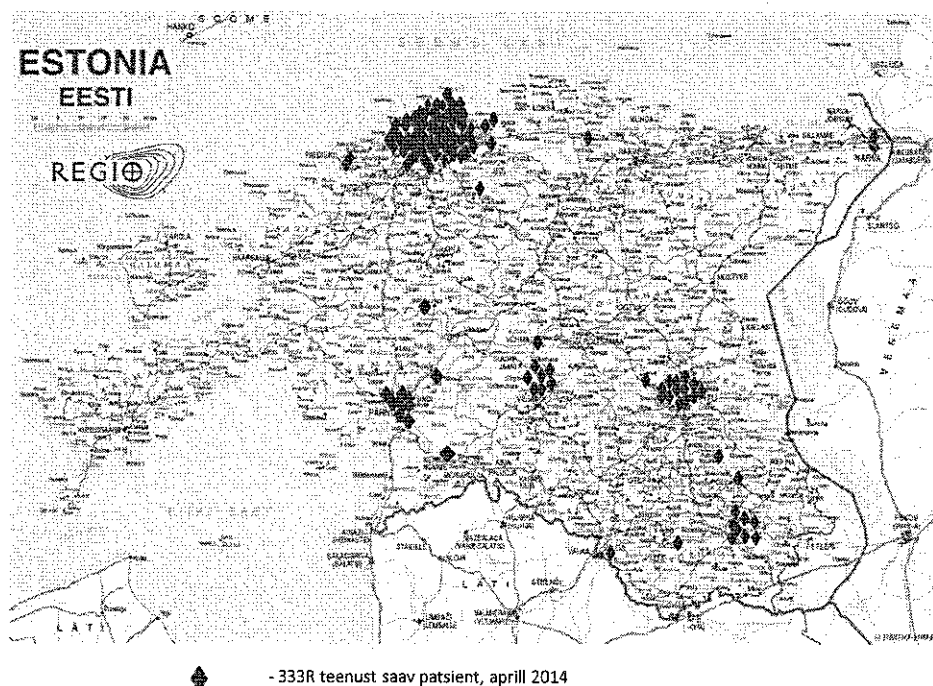
PERH

- 8/42 viibis depooravi eelselt haiglaravil samal aastal 90-200 päeva, neist 4 pole haiglaravi rohkem vajanud
- 9/42 on viibinud haiglaravil peale depooravi, neist 4 esimesel raviaastal
- 4/42 pt on jätnud üksikuid manustamiskordi vahele, on vajanud lühemaid ravikuure (kuni 2 nädalat)
- 1/42 on vajanud pikemat ravikuuri ühekordselt 98 päeva peale 3 kuulist ravipausi

K. Eino aprill 2014

Joonis 7

Teenuse kättesaadavus Eestis piirkonniti:



Joonis 8

Teenuse 333R kasutamine on olnud võimalik vaid suurtes ravikeskustes piiratud hulgal skisofreeniahaigetest. Ravi tulemusena on vähenenud statsionaarse ravi vajadus, paranenud patsientide iseseisev toimetulek haiglavälistes tingimustes. Ravi teostamine

alalävistes annustes (rahaliste võimaluste puudumise tõttu) toob kaasa puuduliku ravitulemuse ja vajaduse haiglaraviks.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Enamikus arenenud riikides on nimetatud ravimid 100% soodusravimid.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Erinevad atüüpilised süstitavad pikatoimelised psühhoosivastased ravimid **on erineva toimemehhanismi ja erineva kõrvaltoimete profiiliga**, mistõttu efektiivse ja ohutu säilitusravi tagamiseks on vajalik valikuvõimalus ravimite vahel. Arenenud riikides, kus nimetatud ravimid on kasutusel 100%-e soodusravimina moodustavad neid (kõik loetelus olevad ravimid) saavad haiged 5-6% ravisaavatest skisofreenia haigetest. Seega on teenust vajav prognoositav patsientide hulk Eesti tingimustes ca 400-480 patsienti.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust osutavad psühhiaatrid.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Eestis on soodusravimite nimekirja kaudu kättesaadavad väga mitmed erinevad antipsühhootilised ravimid- tüüpilised ning atüüpilised. Ravimite mitmekesisust õigustab vajadus skisofreenia ravi individuaalselt kohandada.

On oluline eristada suukaudseid ning pikatoimelisi süstitavaid atüüpilisi antipsühhootikume. Tegemist on samade toimeainete erinevate formulatsioonide ning sellest tulenevalt erineva manustamisviisiga.

Üheks suurimaks sihtmärgiks ravi tõhustamise võimalustes on hinnatud **ravisoostumuse parandamise võimalust**.

Nii on väljaarendatud peamiste atüüpiliste toimeainete – risperidooni, olansapiini ning aripiprasooli pika- ja ülipika toimega formulatsioonid, mis **võimaldavad** ühelt poolt **arstile parema kontrolli ravimi kasutamise üle** ning teiselt poolt **vähendavad patsiendi ravimi manustamise koormust**.

Adekvaatset olukorda patsientide ravisoostumuse hindamisel näitavad naturalistlikud jälgimisuuringud. Peegelpilt-uuringud (st uuring, milles jälgitakse ägenemisi/haiglasse sattumist enne ja pärast süsteravi alustamist võrreldava ajaperioodi jooksul, patsiendid on iseenda võrdlusgrupiks) on ülevaatlikumad saamaks andmeid erinevate manustamisviiside erineva efektiivsuse kohta just sihtpopulatsioonil (ravijärgimuse probleemidega haiged) ning tavatingimustes. (Tiuhonen 2011, Kishimoto 2013)

Atüüpiliste antipsühhootikumide erinevate formulatsioonide metaanalüüs.

2013. aastal läbiviidud 25 erineva uuringu metaanalüüsis oli kokku kaasatud 5940 skisofreeniaga patsienti ≥ 12 kuu vältel (≥ 6 kuud suukaudse antipsühhootikumi ja pikatoimelise süstitava preparaadi ravil). **Uuringutes demonstreerisid pikatoimelised süstitavad antipsühhootikumid olulist paremust suukaudsete ravimite ees hospitaliseerimiste vältimises** (16 uuringut, $n = 4066$; riski suhe = 0.43) ja hospitaliseerimiste arvu vähendamises (15 uuringut, 6342 inim-aastat; riski suhe = 0.38) (Kishimoto 2013).

Tabel 1 Hospitaliseerimise risk

Study	Risk Ratio	Lower Limit	Upper Limit	Z Value	P Value	Risk Ratio and 95% CI
Girardi et al, 2010 ²²	0.024	0.001	0.397	-2.609	.0091	
Beauclair et al, 2005 ²⁶	0.092	0.030	0.282	-4.166	.0000	
Arató and Erdős, 1979 ³²	0.204	0.119	0.350	-5.761	.0000	
Devito et al, 1978 ³³	0.281	0.183	0.430	-5.844	.0000	
Denham and Adamson, 1971 ³⁹	0.333	0.254	0.438	-7.884	.0000	
Morritt, 1974 ³⁷	0.343	0.214	0.550	-4.440	.0000	
Lam et al, 2009 ²⁴	0.369	0.327	0.415	-16.569	.0000	
Lindholm, 1975 ³⁵	0.391	0.232	0.660	-3.515	.0004	
Peng et al, 2011 ²⁰	0.452	0.321	0.636	-4.554	.0000	
Gottfries and Green, 1974 ³⁶	0.529	0.341	0.822	-2.831	.0046	
Rosa et al, 2012 ¹⁷	0.529	0.251	1.116	-1.672	.0944	
Chang et al, 2012 ¹⁶	0.557	0.437	0.711	-4.697	.0000	
Johnson and Freeman, 1972 ³⁸	0.570	0.461	0.704	-5.203	.0000	
Crivera et al, 2011 ¹⁸	0.597	0.463	0.768	-4.003	.0001	
Ren et al, 2011 ¹⁹	0.663	0.611	0.720	-9.746	.0000	
Svestka et al, 1984 ²⁸	1.286	0.541	3.056	0.569	.5694	
	0.430	0.350	0.527	-8.074	.0000	

Tabel 2 Hospitaliseerimiste arv

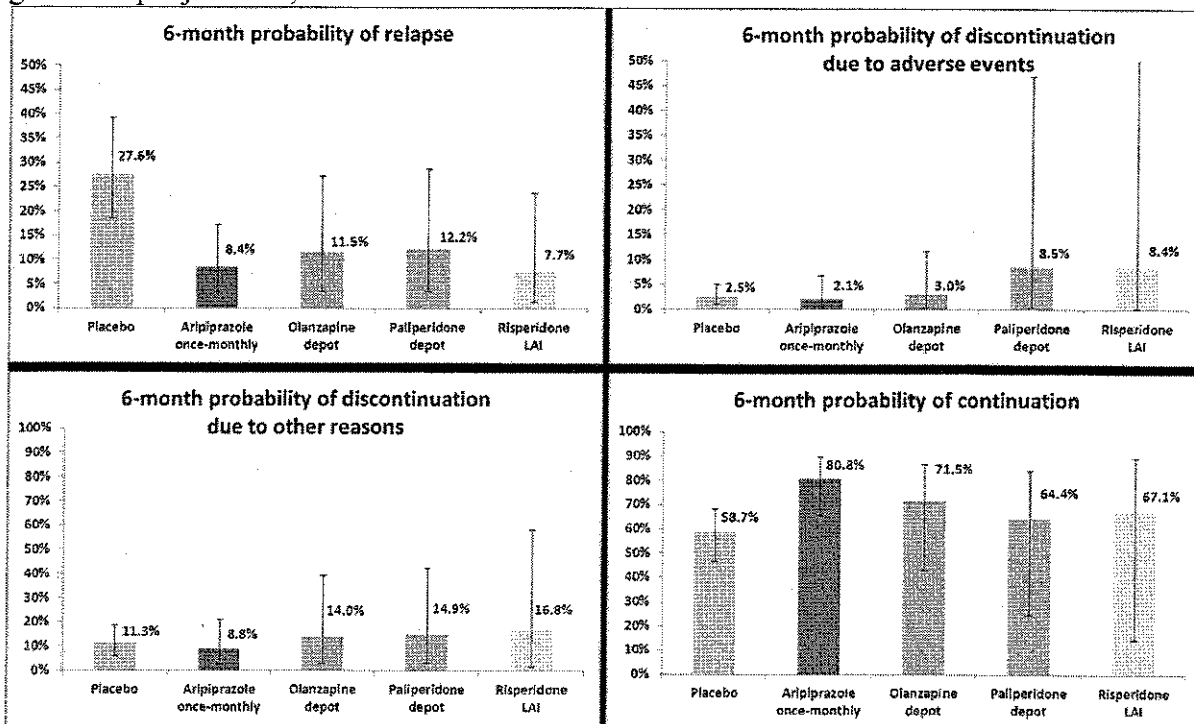
Study	Rate Ratio	Lower Limit	Upper Limit	Z Value	P Value	Rate Ratio and 95% CI
Beauclair et al, 2005 ²⁶	0.103	0.044	0.239	-5.298	.0000	
Arató and Erdős, 1979 ³²	0.106	0.062	0.182	-8.140	.0000	
Waldmann and Neumann, 1984 ²⁹	0.201	0.137	0.296	-8.143	.0000	
Denham and Adamson, 1971 ³⁹	0.262	0.192	0.357	-8.437	.0000	
Morritt, 1974 ³⁷	0.283	0.165	0.485	-4.590	.0000	
Malm, 1971 ⁴⁰	0.294	0.179	0.484	-4.811	.0000	
Devito et al, 1978 ³³	0.355	0.239	0.528	-5.113	.0000	
Polonowita and James, 1976 ³⁴	0.414	0.269	0.639	-3.990	.0001	
Chang et al, 2012 ¹⁶	0.430	0.318	0.580	-5.519	.0000	
Carswell et al, 2010 ²¹	0.441	0.381	0.511	-10.983	.0000	
Lindholm, 1975 ³⁵	0.447	0.299	0.670	-3.899	.0001	
Peng et al, 2011 ²⁰	0.469	0.331	0.666	-4.232	.0000	
Ren et al, 2011 ¹⁹	0.742	0.682	0.808	-6.898	.0000	
Tan et al, 1981 ³¹	0.800	0.641	0.999	-1.968	.0491	
Bourin et al, 1998 ²⁷	1.333	1.125	1.579	3.326	.0009	
	0.381	0.283	0.512	-6.397	.0000	

Võrdlevad uuringud teiste pikatoimeliste süstitavate skisofreenia ravi preparaasidega

Erinevate ravimite kaudne võrdlus on teostatud kuue uuringu kirjandus ülevaate põhjal (Majer 2013). Valitud uuringutes kasutati viit pikatoimelist süstitavat antipsühhootikumi (aripiprasooli, olansapiini, risperidooni, paliperidooni ja haloperidooli), kaht suukaudsete preparaati (aripiprasooli ja olansapiini) ning platseebot. Iga uuritud ravimi puhul hinnati 26 nädala tõenäosust relapsi tekkeks, ravi katkestamiseks kõrvaltoimete tõttu, ravi lõpetamist muudel põhjustel ja säilitusravi jätkumise

tõenäosust.

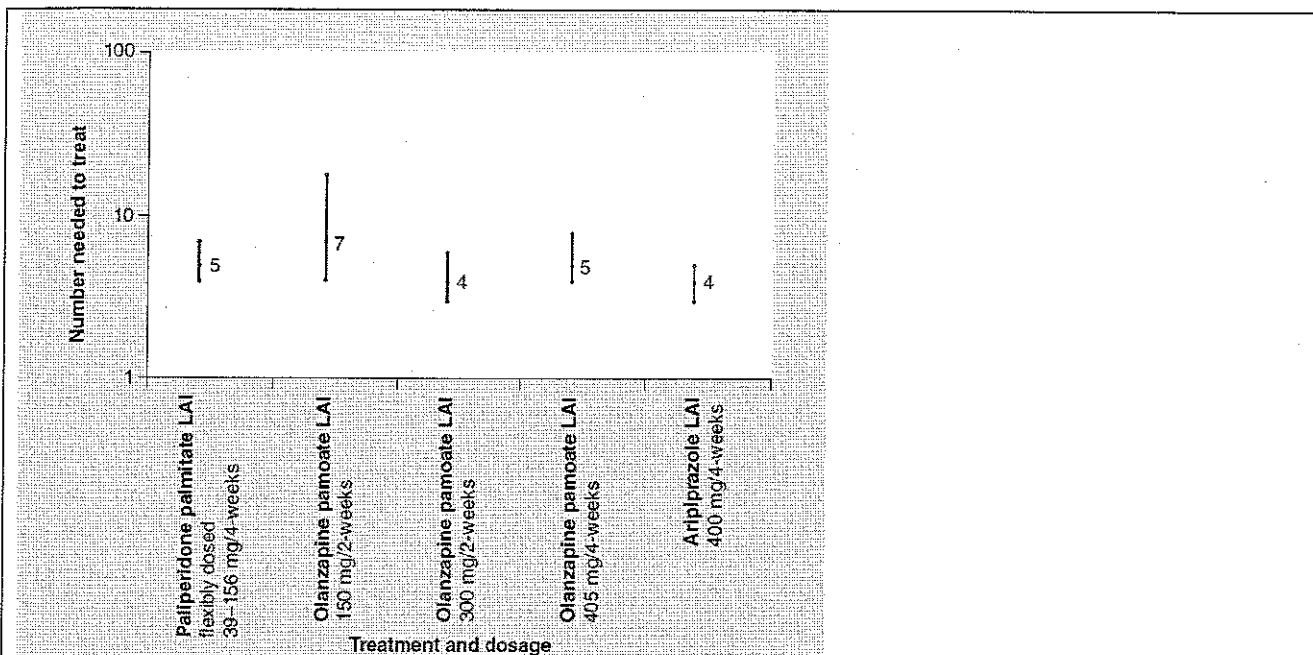
Meta-analüüs näitas, et relapside esinemissagedus Abilify Maintena-ravi foonil oli madal (8,4%), samuti oli madal ravi katkestamise tõenäosus kõrvaltoimete tõttu (2,1%) või muudel põhjustel (8,8%). Relapside risk oli madal ka pikatoimelise risperidooni süsti saanud patsientidel (7,7%), kuid tõenäosus ravi katkestada oli suurem (16,8%), millest kõrvaltoimete tõttu (8,4%). Paliperidoon palmitaadi ravi foonil esines enam relapse (12,2%), ravi katkestamisi kõrvaltoimete tõttu (8,5%) või muudel põhjustel (14,9%). Pikatoimelise süstitava olansapiini tulemused olid sarnased paliperidoon palmitaadiga, ägenemiste osakaal oli (11,5%) ja ravikatkestamisi kõrvaltoimete tõttu esines 3,0% ning muudel põhjustel 14,0%.



Allikas: (Majer 2013)

Joonis 9 Meta-analüüs tulemused, eeldatav tõenäosus 26. nädalal, 95% usaldusvahemikud

Teises, hiljuti avaldatud ülevaate artiklis (Citrome 2013) võrdleb autor erinevate pikatoimeliste antipsühhootikumide efektiivsust platseebo kontrollitud uuringutes. Analüüsi tulemusena järeldab autor, et relapside vältimiseks vajalikku NNT (vajalik ravitud patsientide arv, ingl keeles - *number needed to treat*) arvu vähendavad kolm neljast turgudel kättesaadavast pikatoimelisest antipsühhootikumist (olansapiin, paliperidoon, aripiprasool). Risperidooni võrreldavaid andmeid ei ole saadaval. Joonis 3 näitab NNT arvu ja 95 % usaldusvahemikku iga toote kohta.



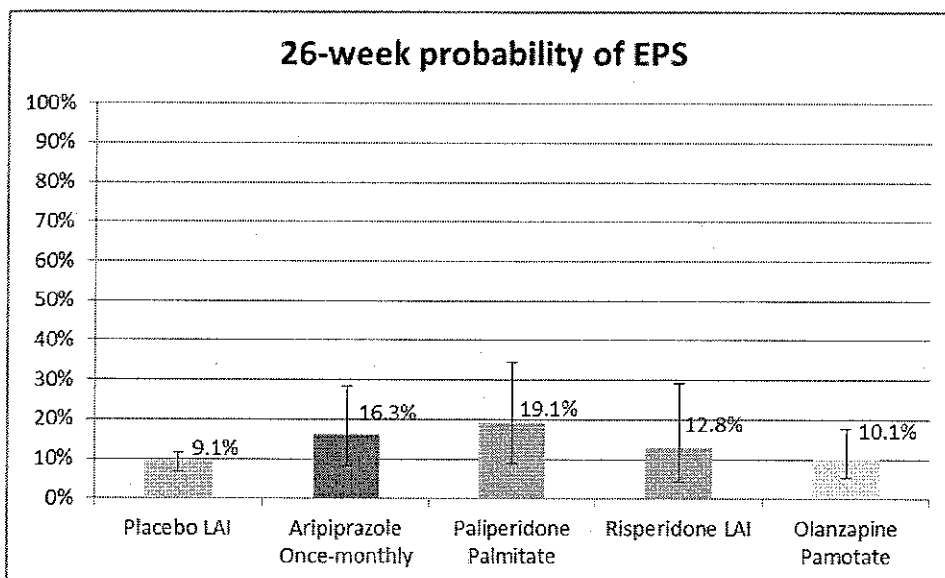
Allikas: Citrome 2013

Joonis 10 NNT pikatoimelistel antipsühhootikumidel, 95% usaldusvahemik.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)

Uuringutes stabiilsete skisofreenia patsientidega esines ekstrapüramidaalsümptomeid (EPS) Abilify Maintena puhul 16,3%, Paliperidoon Palmitaadi puhul 19,1%, Risperidooni depoovormi korral 12,8% ja Olansapiin Pamoadaadi patsientidel 10,1%.

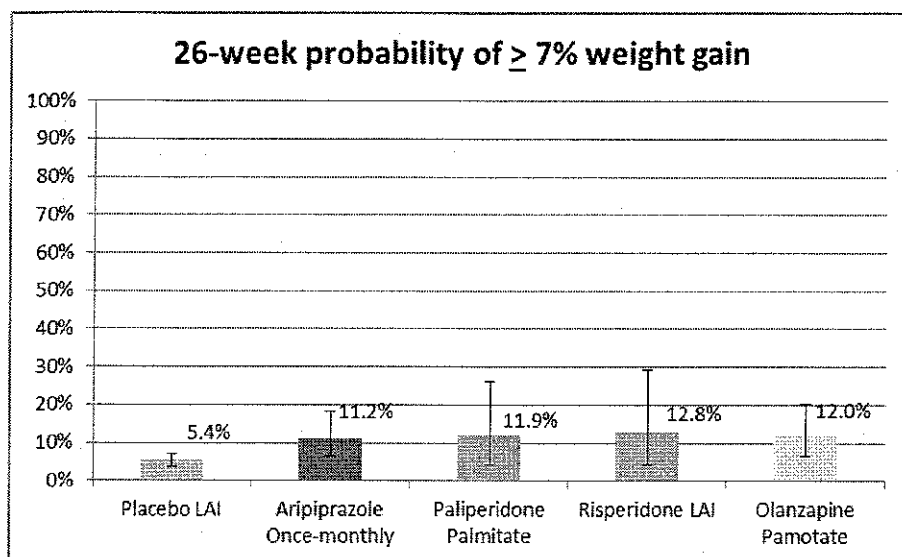


Allikas: Majer 2013

Joonis 11 EPS esinemissageduse võrdlus erinevate antipsühhootikumide ravi foonil

Kehakaal

Kehakaalu suurenemine $\geq 7\%$ algmõnest kuni viimase visiidini esines Paliperidoon Palmitaadi puhul 11,9%-l, Risperidooni depoovormi korral 12,8%-l ja Olansapiin Pamoaaadi patsientidel 12,0%-l patsientidest. Abilify Maintena puhul esines 11,2%-l patsientidest **kaalulangus**.



Allikas: Majer 2013

Joonis 12 Kehakaalu tõusu võrdlus erinevate antipsühhootiliste ravimite foonil

Kõrvaltoimete esinemissageduse võrdlus erinevate antipsühhootikumide vahel

Tabel 3

Ravi	OR vs. PLB	Tõenäosus	Alumine 95%	Ülemine 95%
26-nädala $>7\%$ kaalutõusu tõenäosus				
Abilify Maintena	2,85	12.40%	2.10%	38.90%
Olansapiin pamoaat	4,48	15.10%	1.30%	54.50%
Paliperidoon palmitaat	5,22	15.40%	1.20%	59.90%
Risperidoon LAI	15,08	18.40%	0.50%	78.70%
Haloperidool LAI	—	10.70%	6.88%	15.24%
26-nädala EPS tõenäosus				
Abilify Maintena	2,10	15.80%	3.80%	40.30%
Olansapiin pamoaat	1,92	12.60%	1.40%	46.20%
Paliperidoon palmitaat	3,57	18.90%	2.50%	59.80%
Risperidoon LAI	10,40	23.10%	1.30%	80.20%
Haloperidool LAI	—	47.72%	29.34%	66.43%
26-nädala diabeedi tõenäosus				

Abilify Maintena	—	1.24%	0.80%	1.77%
Olansapiin pamoaat	—	1.51%	0.97%	2.15%
Paliperidoon palmitaat	—	1.54%	1.00%	2.20%
Risperidoon LAI	—	1.54%	1.00%	2.20%
Haloperidool LAI	—	1.07%	0.69%	1.53%

Allikas: Fleischhacker 2013

ZYPADHERA'ga on esinenud süstimisjärgseid reaktsioone, mis on põhjustanud olansapiini üleannustamisele iseloomulikke sümptomeid. Kliiniliste sümptomitena on täheldatud sedatsiooni (mis on ulatunud kergest sedatsioonist koomani) ja/või deliiriumi (sealhulgas segasus, desorientatsioon, ärrituvus, ärevus ja muud kognitiivsed kahjustused). Teisalt esinesid ekstrapüramidaalsümptomid, kõnehäired, ataksia, agressioon, pearinglus, nõrkus, kõrge vererõhk ja krampid.

Eelnevast lähtuvalt tuleb pärast iga süsti patsienti **jälgida** meditsiinasutuses vastavalt **kvalifitseeritud personali poolt vähemalt 3 tunni jooksul** olansapiini üleannusega seotud sümptomite osas. Vahetult enne meditsiinasutusest lahkumist tuleb kinnitust leida sellele, et patsient on ergas, orienteeritud ning tal puuduvad igasugused üleannustamise sümptomid (SPC).

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid);

Kõrvaltoimed on raviannuse muutmise või ravimi vahetusega korrigeeritavad.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Täiendavate tervishoiuteenuste osutamine või ravimite kasutamine ei ole vajalik.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus.

Teenust osutatakse nii statsionaarset kui ambulatoorset psüühiaatrilist abi osutatavates asutustes.

XEPLION-ravi soovitatakse alustada **150 mg** annusega ravi esimesel päeval, millele järgneb **100 mg** annus nädal hiljem (8. päeval); mõlemad annused manustatakse deltalihasesse, et saavutada kiiresti raviks vajalik ravimi kontsentratsioon. Igakuine soovituslik säilitusannus on **75 mg (SPC)**;

RISPOLEPT CONSTA soovitatakse algannus on 25 mg ravimit iga kahe nädala järel. Patsiendid, kes kasutavad suukaudsete antipsühhootikumide suuremaid annuseid, peaksid saama suuremat 37,5 mg või 50mg **RISPOLEPT CONSTA** annust (SPC).

Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) soovituslik raviannus Rispolept consta manustamiseks on **2,7mg päevas (41,2mgx2 kuus)**.

ABILIFY MAINTENA soovitatakse alg- ja säilitusannus on **400 mg (SPC)**

ZYPADHERA annustamine

Suukaudne olansapiini siht-annus	ZYPADHERA soovituslik algannus	Säilitusannus pärast 2-kuulist ZYPADHERA ravi
10mg/ ööpäevas	210 mg/2 nädala või 405 mg/4 nädala järel	150 mg/2 nädala või 300 mg/4 nädala järel
15 mg/ööpäevas	300 mg/2 nädala järel	210 mg/2 nädala või 405 mg/4 nädala järel
20 mg/ööpäevas	300 mg/2 nädala järel	300 mg/2 nädala järel

Joonis 13 (SPC)

Ravi teostamine alalävistest annustest (rahaliste võimaluste puudumise tõttu) toob kaasa puuduliku ravitulemuse ja vajaduse haiglaraviks.

Ressursside raiskamise oht on pikatoimeliste antipsühhootikumide manustamisel oluliselt väiksem kui see on suukaudsete antipsühhootikumide korral. Kuna pikatoimelise antipsühhootikumi süste tehakse kord kuus tervishoiutöötaja järelvalve all, siis ei saa tekkida võimalust, et ravim ostetakse aga patsiendile seda ei manustata.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi on mõeldud patsientidele, kellel on halb ravisoostumus või kellel senine depooravi ei ole osutunud tõhusaks või senine depooravi on andnud olulisi kõrvaltoimed. Erinevad atüüpilised süstitavad pikatoimelised psühhosivastased ravimid on erineva toimemehhanismi ja erineva kõrvaltoimete profiiliga, mistõttu efektiivse ja ohutu säilitusravi tagamiseks on vajalik valikuvõimalus ravimite vahel.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eesti lähiriikide ravimite müügistatistika näitab, kui mitu protsenti kõikidest patsientidest saavad pikatoimelisi ravimeid. Kõikides neis riikides on pikatoimelised formulatsioonid müügil olnud vähemalt viis aastat, **2012.a. keskmine on 4,4% ja 2013.a. 5,4%**.

Tabel 4

	2012Q1	2012Q2	2012Q3	2012Q4	2013Q1	2013Q2	2013Q3	2013Q4
Taani	4,3%	4,7%	4,9%	5,2%	4,6%	5,9%	5,6%	6,0%
Soome	3,3%	3,4%	3,6%	3,8%	3,7%	4,2%	4,1%	4,2%
Leedu	3,3%	3,3%	3,5%	4,0%	6,2%	5,0%	5,7%	5,6%
Norra	5,7%	5,5%	6,2%	6,2%	6,9%	7,1%	7,2%	7,0%
Poola	1,5%	1,4%	1,6%	1,6%	1,6%	1,8%	1,8%	1,7%
Rootsi	4,0%	4,1%	4,3%	4,6%	4,7%	4,9%	4,8%	4,7%
Keskmine	3,7%	3,7%	4,0%	4,2%	4,6%	4,8%	4,9%	4,9%
Keskmine ilma Poolata	4,1%	4,2%	4,5%	4,8%	5,2%	5,4%	5,5%	5,5%

Kuna eelpool nimetatud riikides on atüüpiliste antipsühhootiliste ravimite depoovormid kasutusel 100%-liste soodusravimitena, on tõenäoline, et nende kasutus samades tingimustes ulatuks 5-6%-ni ravi saavatest skisofreeniahaigetest ehk ca 400-480 patsienti Eestis. Sarnane oleks ravivajadus ka Eestis.

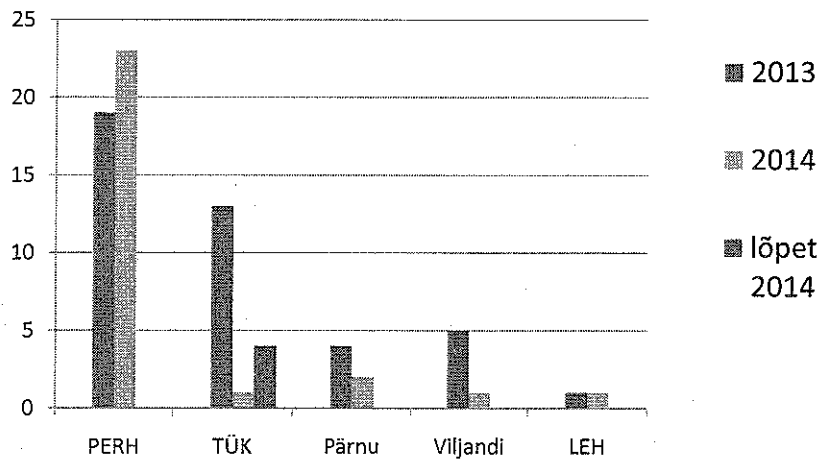
Järgmise viie aasta eeldused pikatoimeliste formulatsioonide osakaalu kohta Eestis oleksid järgmised:

Tabel 5 Pikatoimeliste atüüpiliste preparaate osakaal Eestis soodustusele järgneva 5 aasta jooksul

	Esimene aasta	Teine aasta	Kolmas aasta	Neljäs aasta	Viies aasta
Patsientide koguarv	8 155	8 400	8 652	8 911	9 179
Atüüpilised depooravimid	2,50%	3,00%	3,50%	4,39%	5,40%
Patsientide arv	204	252	303	391	496

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:
 Teenuse kättesaadavus halvenes juba selle lülitamisel teenuseosutajate ambulatoorsesse ravilepingusse:

Ravi kättesaadavus ambulatoorse lepingu raames (uued pt-d 2014)



K. Eino aprill 2014

Joonis 14

Teenuse mahtu 2015a. ei saa prognoosida, tõenäoline on teenuse kättesaadavuse oluline halvenemine.

Arvutused teenuse 492R rakendumisel 2015.a. käesoleva patsientide arvu juures:

Tabel 6 SA PERH Psühhiaatrikliinik

RAVIM	ÜHE KUU HIND SISSEOSTU HINNAGA	PATSIENTE	KOKKU HIND ÜHES KUUS	KOKKU TULU 492R TEENUSEGA ÜHES KUUS	VAHE ÜHES KUUS
Abilify Maintena 400 mg	[REDACTED]	14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 25 mg	[REDACTED]	24	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 37.5 mg	[REDACTED]	8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 50 mg	[REDACTED]	4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 50 mg	[REDACTED]	7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 75 mg	[REDACTED]	9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 100 mg	[REDACTED]	11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 150 mg	[REDACTED]	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
					[REDACTED]

2014a. prognoositav teenuse kulu ja tulu vahe [REDACTED] EUR

Tabel 7 SA TÜK Psühhiaatrikliinik

RAVIM	ÜHE KUU HIND SISSEOSTU HINNAGA	PATSIENTE	KOKKU HIND ÜHES KUUS	KOKKU TULU 492R TEENUSEGA ÜHES KUUS	VAHE ÜHES KUUS
Zyphadera 405 mg	[REDACTED]	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zyphadera 300 mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 25 mg	[REDACTED]	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 37.5 mg	[REDACTED]	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 50 mg	[REDACTED]	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 75 mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 100 mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zyphadera 210mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
					[REDACTED]

Aastas teenuse kulu ja tulu vahe [REDACTED] EUR

Tabel 8 SA Pärnu Haigla Psühhiaatrikliinik

RAVIM	ÜHE KUU HIND SISSEOSTU HINNAGA	PATSIENTE	KOKKU HIND ÜHES KUUS	KOKKU TULU 333R TEENUSEGA ÜHES KUUS	VAHE ÜHES KUUS

Abilify Maintena 400 mg	[REDACTED]	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 25 mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 50mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rispolept Consta 37,5 mg	[REDACTED]	3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 100 mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeplion 150 mg	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ZypAdhera 210 mg	[REDACTED]	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
					[REDACTED]

Aastas teenuse kulu ja tulu vahe [REDACTED] EUR

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Tegevust on IM süstiga, teenuse viiakse läbi protseduuride toas

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;
Ei ole vajalik

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;
Reeglina med. õe poolt läbiviidav protseduur, mis ei vaja arsti juuresolekut

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);
Teenust saab osutada kõigil tasanditel, kus osutatakse psühhiaatrilist eriarsti abi (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, psühhiaatrilist eriarstiabi osutavad ambulatoorsed keskused)

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Ei ole vajalik

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;
Ei ole vajalik

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Ei ole olulised

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.
Teenuse osutaja valmisolek ei mõjuta ravitulemusi

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Tabel 9 Piirhinna muutmise põhjendus/käesolevate patsientide ravi kalkulatsioon

Toimeaine annus	Patsiente	Osakaal %	Hind	maksumus
Risperidoon 25mg 4 nädala järel	1	0,9	110.50	110.50

Risperidoon 25mg 2 nädala järel	29	26,9	219.70	6371.30
Risperidoon 37,5mg 2 nädala järel	13	12,0	329.55	4284.15
Risperidoon 50mg 2 nädala järel	8	7,4	439.40	3515.20
Paliperidoon 50mg 4 nädala järel	7	6,5	224.95	1574.65
Paliperidoon 75mg 4 nädala järel	10	9,3	337.44	3374.40
Paliperidoon 100mg 4 nädala järel	13	12,0	449.92	5848.96
Paliperidoon 150mg 4 nädala järel	4	3,7	674.88	2699.52
Olansapiin 210mg 4 nädala järel	2	1,9	218.90	437.80
Olansapiin 210mg 2 nädala järel	1	0,9	401.70	401.70
Olansapiin 300mg 4 nädala järel	1	0,9	297.39	297.39
Olansapiin 405mg 4 nädala järel	3	2,8	398.39	1195.17
Aripiprasool 400mg 4 nädala järel	16	14,8	333.96	5343.36
	108	100%		35454.10
			Tegelik hind	328.28

8.2. teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Täiendavat teenuste vajadust ei kaasne aripiprasooli, risperidooni ja paliperidooni süstitavate pikatoimeliste ravimvormide manustamise korral. Olansapiini pikatoimelise ravimvormi manustamisel on vajalik 3-tunnine kliiniline jälgimine peale manustamist.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ajutiste töövõimetuse hüvitiste kulu ei muutu

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega.
1x kuus manustatavate ravimite puhul vähenevad oluliselt patsiendi kulutused transpordile (ligi poole võrra) ja patsiendi poolt kulutatav aeg.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Ei ole hinnatud

10. Esitamise kuupäev

31.12.2014a.

11. Esitaja nimi ja allkiri

Sven Janno

12. Kasutatud kirjandus

1. Claudia Leucht, Stephan Heres, John M. Kane, Werner Kissling, John M. Davi, Stefan Leucht „Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials“ Schizophrenia Research 127 (2011) 83–92
2. Jari Tiihonen, M.D., Ph.D., Jari Haukka, Ph.D., Mark Taylor, Peter M. Haddad, Maxine X. Patel, Pasi Korhonen, Ph.D. “A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia“ (Am J Psychiatry 2011; 168:603–609)
3. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Hennequin M, Treur M. “Efficacy of long-acting injectable antipsychotic therapies in maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison (MTC) of double-blind randomized clinical trials”. Value Health 2013; 16(7): A541.
4. Taishiro Kishimoto, MD; Masahiro Nitta, MS; Michael Borenstein, PhD; John M. Kane, MD; and Christoph U. Correll, MD „Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies“ (J Clin Psychiatry 2013; Original research 74:0)