

A terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjai

ÁGH IAMÁS*, MÉSZÁROS ÁGNES

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest Hőgyes Endre u. 7-9.

Levelezési cím: aghtamas@t-email.hu

Summary

Ágh, I., Mészáros, Á.: *Pharmacoeconomic impact of compliance*

Medication compliance has important consequences for clinical outcome and for health care costs. From the perspective of the pharmaceutical industry and the health-care provider it is necessary to incorporate non-compliance into pharmacoeconomics evaluations. The aim of the review was to give an overview of the pharmacoeconomics importance of medication compliance. The impact of non-compliance on health care costs and quality of life, as well as the cost-effectiveness of compliance and compliance enhancing interventions were evaluated. In summary, there is a clear need for more research on the field of non-compliance to find out more about the pharmacoeconomic impact of medication taking behaviour.

Key-words: compliance, adherence, cost, quality of life

Összefoglaló

A csökkent terápiahűség klinikai és gazdasági szempontból is kiemelt jelentőséggel bír. Az egészségügyi finanszírozók és a gyógyszergyártók számára egyaránt fontos a beteg-együttműködés mértékének egészség-gazdaságtani elemzésekben történő figyelembe vétele. Összefoglaló közleményünk áttekintést ad a gyógyszeres terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjairól. Külön foglalkozunk a compliance-nek az egészségügyi költségekre és a életminőségre gyakorolt hatásával, valamint a beteg-együttműködés és a compliance-et javító beavatkozások költség-hatékonyság elemzésével. Összefoglalva, a jövőben további vizsgálatok szükségesek a beteg-együttműködés területén, hogy jobban megismerjük a compliance egészség-gazdaságtani hatásait.

Kulcsszavak: compliance, adherence, költség, életminőség

A hiányos beteg-együttműködés jelentős probléma a krónikus betegségek gyógyszeres kezelésében [1]. Hatása klinikai és gazdasági szempontból is lényeges. A klinikai vizsgálatokban, optimális körülmények között elért gyógyszerhatásosság (*efficacy*) gyakran meghaladja a mindennapi élet körülményei között alkalmazott terápia hatékonyságát (*effectiveness*) [2]. Ez a különbség részben a nem előírászerű gyógyszerhasználatra vezethető vissza. A nem megfelelő beteg-együttműködés mértéke mellett a gyógyszeres terápia teljes haszna nem realizálható [3]. Krónikus belgyógyászati megbetegedések esetén a betegek a terápiásan javasolt gyógyszereknek csupán 76%-át alkalmazzák előírás szerint [4].

A csökkent terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontból a gyógyszergyártók és az egészségügyi finanszírozók számára más-más miatt fontos. A gyógyszeripari innovációban a compliance termék-differenciáló tényezőként jelenik meg, a jobb beteg-együttműködés versenyelőnyt jelent. Egyre több kombinációs, illetve elnyújtott hatástartamú gyógyszer kerül forgalomba, melyek compliance előnyükből következően az azonos hatóanyag-tartalmú versenytársaiknál klinikailag eredménye-

sebbek, költség-hatékonyabbak [5]. A csökkent beteg-együttműködés generálta költségterhek miatt az egészségügyi finanszírozók gyógyszerár-támogatási rendszere átalakulóban van. A finanszírozók számára egy készítmény önmagában nem képez értéket, csupán akkor, ha a valódi életben is képes terápiás eredmények elérésére, melynek alapfeltétele a megfelelő szintű beteg-együttműködés. A nemzetközi és a hazai gyógyszerár-támogatási gyakorlatban megjelentek az általánosan használt dobozonkénti, illetve határértékhez kötött támogatás-volumen-szerződések mellett a terápia-eredményességre vagy beteg-együttműködést fokozó tevékenységre vonatkozó kritériumokat tartalmazó szerződések, melyek a pénzügyi kockázat megosztásán túl szigorú szakmai megfontolásokat is tartalmaznak. Ezen szerződések célja az új, magas költségű, innovatív terápia befogadásával kapcsolatban jelentkező eredményességi és pénzügyi kockázatok szakmai elvű megosztása az egészségbiztosító és a gyártók között. A compliance-alapú ártámogatási szerződésben a gyártók befizetési kötelezettsége a kezeléshez kapcsolódóan biztosított, beteg-együttműködést fokozó tevékenység szerződésben rögzített kritériuma-

inak elmaradása esetén kerül megállapításra [6]. A fentiek megerősítik, hogy az egészségügyi finanszírozók és a gyógyszergyártók számára is kulcsfontosságú a beteg-együttműködés mértékének figyelembevétele az egészség-gazdaságtani elemzésekben.

A beteg-együttműködés alapfogalmai: adherencia, compliance, perzisztencia

Ma már több mint 30 éve annak, hogy Sackett és Haynes [7] leírta a compliance fogalmát a betegek terápiahűségének jellemzésére. Azóta a beteg-együttműködés definiálására több kifejezés is elterjedt. Az így kialakult alapfogalmak értelmezése a témában megjelent közleményekben nem egységes. Ez számos nehézséget vet fel az egyes tanulmányok eredményeinek összehasonlításában. Az elmúlt években több jelentős szervezet (WHO, ISPOR – *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) is felismerte a fenti problémát és megpróbálták standardizálni a beteg-együttműködés alapfogalmait.

A beteg-együttműködést vonatkoztathatjuk csupán a gyógyszeres terápia betartására, tágabb értelemben azonban magába foglal számos egyéb, egészséggel kapcsolatos magatartást is. A WHO definíciója is ezt az átfogóbb szemléletet tükrözi. A WHO az adherencia kifejezést használja általános fogalomként a beteg-együttműködés jellemzésére.

Adherencia: az egyén terápiás magatartásának – gyógyszereszedés, diétabetartás és/vagy életmódváltoztatás – az egészségügyi ellátást nyújtó (az egyén által elfogadott) ajánlásaival való összhangja [1].

A beteg-együttműködés leírására szolgáló másik két fontos fogalmat a compliance-t, valamint a perzisztenciát az ISPOR nevezéktana alapján ismertetjük [8] (1. ábra). A fenti fogalmak bemutatása előtt fontos megjegyezni, hogy az alábbi mérő-

számok a beteg-együttműködést csupán a farmakoterápia szempontjából jellemzik.

Compliance: kifejezi, hogy a beteg mennyiben tartja be a javasolt gyógyszer(ek) dózisát és azok alkalmazási gyakoriságát; a gyógyszereszedés pontosságáról ad felvilágosítást. Számos olyan gyógyszeres terápiahűséget vizsgáló közleménnyel találkozhatunk, amiben a compliance helyett az adherencia fogalmát használják. Az ISPOR gyógyszeres terápiahűség jellemzése esetén szinonimaként jelöli meg a fenti két kifejezést.

Perzisztencia: a gyógyszeres kezelés hosszát fejezi ki. A gyógyszereszedés minőségének idődimenzió-mutatója.

A gyógyszeres terápiahűség jellemzése korrekt módon csak a compliance és a perzisztencia együttes meghatározásával lehetséges, hiszen a gyógyszeres kezelések esetében a terápia pontos betartása, valamint a terápia hossza egyaránt fontos.

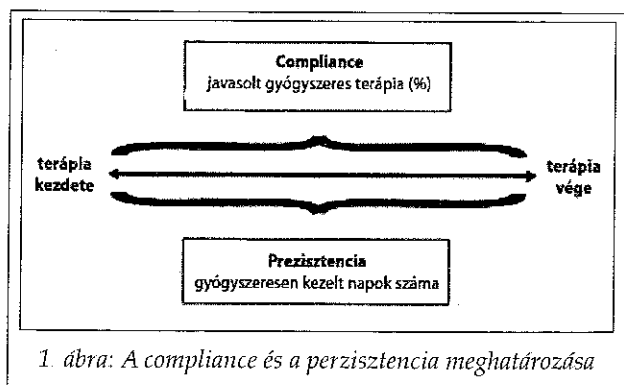
Módszerek a gyógyszerhasználat mértékének megítélésére

A betegek gyógyszereszedési szokásairól több módon nyerhetünk információt. A különböző mérési lehetőségek közül az előnyök és hátrányok mérlegelésével választható ki az adott vizsgálatnak leginkább megfelelő módszer.

Interjúk, kérdőívek, betegnaplók segítségével maguktól a betegektől nyerhetünk adatokat a terápiahűségről. Az így kapott információ minősége nem mindig megfelelő. A páciens gyakran túlbecsüli saját terápiahűségét, a betegek felelőtlensége pedig további torzító tényező. Orvos-beteg interjú során a beteg hajlamos az orvos elvárásainak megfelelő választ adni. Előnye, hogy viszonylag egyszerű. Ugyanakkor időigényes a páciensek, valamint az egészségügyi dolgozók számára egyaránt.

A vényfelírási és -kiváltási adatokat tartalmazó elektronikus adatbázisok retrospektív elemzéséből is következtethetünk a beteg-együttműködés mértékére. A módszer olcsó és gyors. Azonban a kiváltott vény egyáltalán nem garantálja a gyógyszer tényleges, orvosi utasításoknak megfelelő alkalmazását.

A tablettaszámlálás (*pill count*) a klinikai vizsgálatokban gyakran alkalmazott módszer a gyógyszereszedés monitorozására. A betegek adott mennyiségű gyógyszert tartalmazó fiolát kapnak a vizitek során, majd megkérik őket, hogy következő alkalommal hozzák magukkal azt. Ekkor megszámlálják a megmaradt tablettákat és ebből követ-



1. ábra: A compliance és a perzisztencia meghatározása

keztetnek a beszedett gyógyszer mennyiségre. A módszer egyszerű, de itt sem biztos, hogy minden hiányzó tablettát bevett a beteg.

A mikroprocesszorral ellátott gyógyszerdobozok használatával (elektronikus gyógyszerbevitel monitorozás – *Medication Event Monitoring System*) nemcsak a gyógyszer mennyiségére, hanem a gyógyszer feltételezett bevitelének időpontjára is kapunk adatokat.

Rendkívül megbízható információt nyújt a közvetlen megfigyelésen alapuló módszer (*directly observed therapy*). A módszer költséghatékonysága kérdéses. Olyan gyógyszeres terápiák esetén alkalmazzák, melyeknél a beteg-együttműködés különösen fontos (pl.: antituberkulotikus terápia).

A fenti módszereken túl a beteg-együttműködés mértéke megbecsülhető a gyógyszerek plazmaszintjének meghatározása, a gyógyszerhatás, illetve a gyógyszer-mellékhatás monitorozása révén [2].

A beteg-együttműködés mérőszámai

A beteg-együttműködés körébe tartozó fogalmak közül a compliance és a perzisztencia számszerűsíthető

A compliance meghatározására használt mérőszámok [8, 9]:

- *Medication possession ratio* (MPR): vényre felírt gyógyszeradagok száma napokban / a két egymást követő vénykiváltás között eltelt napok száma. Ez az egyik leggyakrabban alkalmazott compliance mérési mód. Általában a beteget 80% feletti compliance (MPR) érték felett tekintik együttműködőnek
- *Continuous measure of adherence* (CMA): az MPR meghatározása több egymást követő vénykiváltás során.
- *Continuous measure of medication gaps* (CMG): a vény ki nem váltásából adódó gyógyszermentes „résnapok” száma a vizsgált időszak alatt / a vizsgált időszak első illetve utolsó vénykiváltása között eltelt napok száma. A „résnapok” száma a vizsgált időszak alatt, a késői illetve korai vénykiváltásból adódóan lehet pozitív illetve negatív érték is
- *Proportion of days covered* (PDC): a gyógyszeresen kezelt napok száma a vizsgált időszakban / a kezelés hossza napokban. A PDC számlálójának számításánál standardizált napi terápiás dózist [a WHO által meghatározott (<http://www.who.no/atcddd/>)] használnak. Nevezője általában az adott betegség kapcsán fontos időinter-

vallum, és az adott vizsgálatban minden betegnél ezzel az adott értékkel számolnak.

A perzisztencia meghatározásának módjai [8, 10]:

- *Anniversary model*: a beteg együttműködőnek tekinthető, amennyiben egy év után (± 30 nap) is kiváltja a vizsgálat során monitorozott gyógyszert
- *Minimum-refills model*: a gyógyszereszedés perzisztens, amennyiben a beteg éves szinten egy előre meghatározott számú vényt kivált. A vénykiváltások között eltelt időt a modell nem veszi figyelembe
- *Proportion of days covered* (PDC): a fenti mérőszámot a perzisztencia meghatározására is használják. Nem perzisztens a terápia, amennyiben a gyógyszeresen kezelt napok száma a vizsgálati idő alatt nem ér el egy előre meghatározott, betegségenként változó szintet
- *Refill-sequence model*: a perzisztenciát időintervallumban adja meg; a gyógyszereszedés kezdetétől annak elhagyásáig eltelt idő. A modell alkalmazása esetén meghatároznak egy adott időintervallumot, az ún. terápiás rést (*premissible gap*), ami maximalizálja azt a két vénykiváltás közötti időt, amit még nem tekintenek a kezelés abbahagyásának.
- A perzisztencia adatokat leggyakrabban százalékban adják meg:
 - a vizsgálati idő (általában 12 hónap) leteltével a még gyógyszert szedők százalékos aránya, ill.
 - a perzisztens napok és a vizsgálati idő százalékos aránya

A csökkent beteg-együttműködés következményei

Egészség-gazdaságtani szempontból a non-adherence következményeit a költségekre és az életminőségre gyakorolt hatása alapján vizsgálhatjuk.

A beteg-együttműködés hatása az egészségügyi költségekre

Általánosságban azt gondolhatnánk, hogy a csökkent gyógyszeres terápiahűség azonnal és direkt módon csökkenti a gyógyszerköltségeket és hosszútávon, indirekten megnöveli az egészségügyi erőforrás felhasználást, ezáltal a kiadásokat

A non-compliance hatása a gyógyszerköltségekre azonban nem ilyen egyértelmű. A compliance hiánya nem feltétlenül jelenti, hogy a beteg nem váltja ki az orvosa által javasolt farmakonokat

Előfordulhat, hogy a beteg a kiváltott gyógyszereket nem szedi be, azokat felhalmozza, ez esetben a gyógyszerköltségek nem csökkennek. A non-compliance ugyanúgy jelenthet túlzott gyógyszerbevitelt is és így akár a gyógyszerköltségek növekedéséhez is vezethet [5].

Amennyiben a beteg a kivizsgálást, diagnózis felállítását követően el sem kezdi szedni a gyógyszereit, vagy nagyon hamar abbahagyja a terápiát, úgy a gyógyszeres kezelést megelőző vizsgálatok, orvosi konzultációk elvesztegetett erőforrás felhasználásnak tekinthetők [2]. Az adherencia hatása a jövőbeni egészségügyi erőforrás felhasználásra nagymértékben függ a betegségtől és az adott gyógyszer klinikai hatékonyságától [5]. Sokol és munkatársai [11] a hypercholesterinaemia, a cukorbetegség, a magasvérnyomás és a szívelégtelenség gyógyszeres compliance-ének a költségekre gyakorolt hatását elemezték retrospektív vizsgálatukban. A direkt egészségügyi költségek és a vérzsírcsökkentők, valamint az antidiabetikumok melletti compliance között szignifikáns, fordított irányú összefüggést találtak (2. ábra), míg antihipertenzív szerek esetében a fenti kapcsolat mértéke nem volt szignifikáns és szívelégtelenségben a terápiahűség nem befolyásolta az egészségügyi kiadásokat.

A non-adherence okozta költségek számításánál fontos, hogy a választott elemzési perspektíva a költségek milyen körére terjed ki. A költségeknek három típusát különböztethetjük meg: (1) direkt egészségügyi, (2) direkt nem egészségügyi és (3) indirekt költségek. A direkt egészségügyi költségek a non-adherence következtében fellépő komplikációk (mellékhatás, állapotromlás) ellátásához szükséges egészségügyi költségeket veszi számba

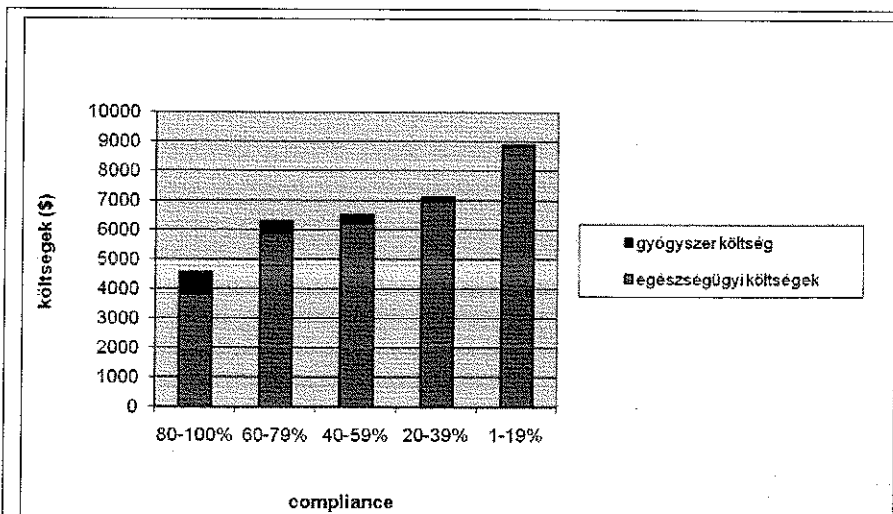
(pl.: kórházi kezelés, gyógyszerek). A direkt nem egészségügyi költségek közé a csökkent terápiahűséghez köthető, egészségügyön kívül megjelenő költségek sorolandóak (pl.: házi segítségnyújtás). Az indirekt költségek alatt a hiányos beteg-együttműködés eredményeként a munkaerőpiacon való részvételben történő változás értéke értendő.

A beteg-együttműködés és az életminőség kapcsolata

A csökkent terápiahűség gazdasági következményeinek elmezéséhez az egészségnyereséget is vizsgálni kell. Annak ellenére, hogy az életminőséget és a terápiahűséget külön-külön több tanulmányban is vizsgálták, nagyon kevés olyan vizsgálatot végeztek, amiben a fenti két változó között esetlegesen fennálló kapcsolatot elemezték. A csökkent beteg-együttműködés csökkenti az életminőséget, amennyiben növeli a megbetegedés súlyosságát. Azonban javíthatja is azt, mivel a gyógykezelés korlátozhatja a beteg korábbi életmódját, esetlegesen kellemetlen mellékhatásokkal járhat. Egy jól együttműködő páciensnek a gyógyulás útjára lépve jobb az életminősége, ebben az esetben a terápia elhagyásával az életminősége átmenetileg még tovább javulhat.

Az egyes vizsgálatok eredményei nem egységesek. Az elmúlt öt évben a témában végzett kutatások közül négy esetben nem találtak összefüggést [12-15], három vizsgálatban részleges [16-18] és két kutatásban szignifikáns kapcsolatot [19-20] írtak le a compliance és az életminőség között. Az ellentmondásos eredmények adódhatnak a különböző betegpopulációból, egy adott betegpopuláción belül az eltérő gyógyszeres terápiából, illetve az eltérő beteg-együttműködést és életminőséget mérő módszerekből is.

Cote és munkatársai [21] szerint a compliance a gyógyszeres terápiának egy folyamat változója, míg az életminőség jelenti annak végső eredményét. Minden gyógyszeres kezelés először a beteg-együttműködésre hat és csak ezt követően változtatja az életminőséget. A compliance-re, illetve az életminőségre gyakorolt hatás mértéke és annak sebessége függ a vizsgálati populációtól, valamint az alkalmazott farmakoterápiától.

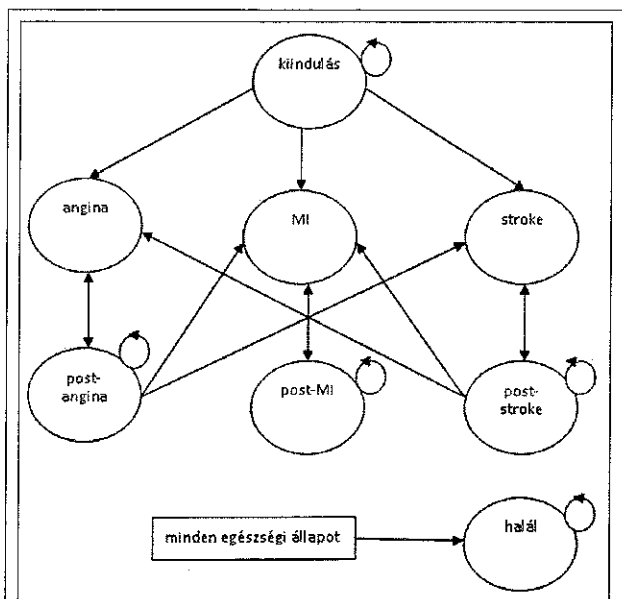


2. ábra: A compliance és költségek kapcsolata diabetes mellitusban

A beteg-együttműködés egészség-gazdaságtani elemzéseiben

A csökkent terápiahűség okozta gazdasági hatások kiszámításához beteg-együttműködési, költség-, valamint eredményadatok szükségesek. A legpontosabb adatokat a direkt megfigyelésen alapuló módszerek adják. Ebben az esetben egy adott klinikai vizsgálatban kerülnek meghatározásra a fenti változók. Amennyiben a direkt vizsgálat elvégzésére nem áll mód, úgy a szükséges adatok korábbi vizsgálatok eredményeiből is kinyerhetőek, ha történtek ilyen irányú kutatások. A beteg-együttműködés témakörben végzett vizsgálatok száma alacsony, ami az adatgyűjtés során nehézségeket okozhat. A különböző forrásokból származó bemeneti adatok összegzését segítik az egészség-gazdaságtani modellek, melyek az egészségügyi technológia-elemzésben egyre fontosabb szerepet töltenek be.

A Markov-modell [22], mint egészség-gazdaságtani modellezési technika jól alkalmazható a gyógyszeres terápiahűség gazdasági hatásainak becslésére. *Cherry* és munkatársai [23] a vérnyomás- és lipidcsökkentő kezelés melletti compliance-nek az egészségügyi költségekre, a morbiditásra és a mortalitásra gyakorolt hatását elemezték. Vizsgálatukban Markov-modell (3. ábra) illetve Monte Carlo mikroszimuláció segítségével hasonlították össze az ideális (PDC \geq 80%) és a valós életben tapasztalható beteg-együttműködés költségeire, valamint klinikai



3. ábra: Markov modell folyamatábra, MI: myocardialis infarctus

eredményekre gyakorolt hatását. Az átlagos túlélési idő és a cardiovascularis események száma pozitív irányú összefüggést mutatott a compliance mértékével (1. táblázat). Összehasonlítva a nem megfelelő szintű és az optimális mértékű beteg-együttműködés gazdasági következményeit, a megnyert éveket tekintve a non-compliance miatti inkrementális költség-hatékonysági növekmény 22121 \$/év volt. A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy szuboptimális beteg-együttműködés mellett a klinikai vizsgálatokban elért egészségnyereségnek csupán 50%-a realizálható.

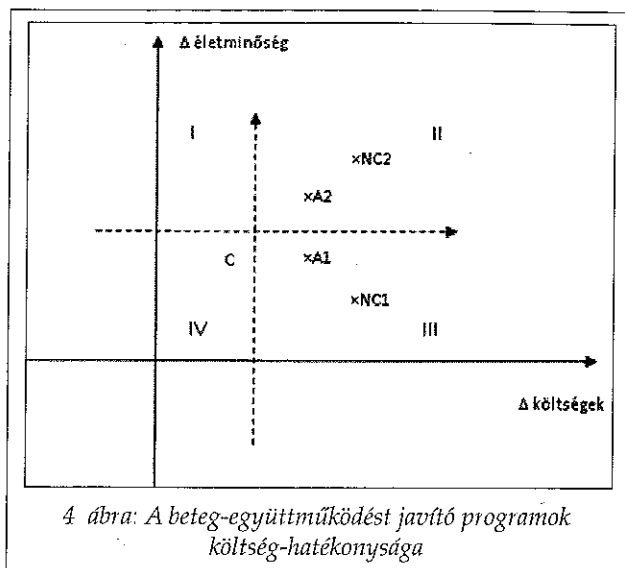
A non-compliance gazdasági, valamint klinikai eredményekre gyakorolt hatását figyelembe véve a jövőben egyre nagyobb hangsúlyt kaphatnak a terápiahűséget javító programok.

1. táblázat
A beteg-együttműködés morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatása magasvérnyomás és dyslipidaemia esetén

	Nem kezelt (PDC \leq 20%)	Átlagos compliance (PDC 20-80%)	Optimális compliance (PDC \geq 80%)
Átlagos túlélési idő	14,73 év	15,07 év	15,49 év
Cardiovascularis események száma	0,738	0,610	0,441

A beteg-együttműködést javító beavatkozások költség-hatékonysága

A beteg-együttműködést javító programok költség-hatékonyságának problematikáját a 4. ábrán mutatjuk be [24]. A koordináta-rendszer vízszintes tengelye jelzi a kezelés költségeit és a kezelés nélküli költségeket, míg a függőleges tengely a kezelési és a kezelés nélküli életminőséget. A C pont jelöli azt a költség-hatékonysági szintet, amikor minden beteg együttműködik a terápiával. I-től a IV kvadráns felé haladva a kezeléseket költség-hatékonysága csökken. Az NC1 pont olyan állapotot jelöl, ahol a non-compliance következtében nőnek a költségek és csökken az életminőség. Egy, a kezelés eredményességét javító beavatkozással (A1) közelebb kerülhetünk a C ponthoz, így javulhat annak költség-hatékonysága. Az NC2 pont egy olyan állapotot mutat, ahol a csökkent terápiahűség mellett a beteg életminősége jobb, de a költségek magasabbak. Ez olyan kezeléseket jelöl, amelyeknél a terápia jelentősen befolyásolja a beteg életmódját, de mindemellett a kezelés nem jár jelentős klinikai javulással. Amennyiben ebben az esetben javítanánk a terápiás-együttmű-



ködést, úgy a költségek ugyan csökkennének, azonban az életminőség romlana (A2). A fentiek alapján egy beteg-együttműködést segítő program költség-hatékonysága mindenképpen egy adott terápiás indikációban, adott gyógyszerhez kapcsolatosan, költségekben és egészségnyereségben elért hatás alapján ítélandó meg

Összefoglaló

A beteg-együttműködés mértéke nagyban befolyásolja a terápia mindennapi életben várható hatékonyságát, az egészségügyi beavatkozások költség-hatékonyságát. Összefoglalónkban a gyógyszeres terápiahúségre fókuszálva bemutattuk a beteg-együttműködés alapfogalmait, azok mérési lehetőségeit, illetve mérőszámait. Áttekintettük a terápiahúség egészség-gazdaságtani szempontjait, valamint annak egészségügyi technológia-elemzésekben alkalmazható gazdasági modellezési módjait. A jövőben további vizsgálatok szükségesek, hogy pontosabb képet kapjunk a compliance egészség-gazdaságtani hatásairól.

IRODALOM

- 1 WHO: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003 pp. 1-29

- 2 Koncz T.: A beteg-együttműködés egészség-gazdaságtani jelentősége. In: Gulácsi L. (ed): Egészség-gazdaságtan. Medicina, Budapest, 2005 pp. 401-438
- 3 Haynes, R. B., Oliver, T., McKibbon, K. A., Brouwers, M. C., Kanani, R.: Cochrane Database Syst Rev. CD000011 2 (2000)
- 4 Cramer, J. A., Rosenheck, R.: Psychiatr. Serv. 49, 196-201 (1998)
- 5 Hughes, D., Cowell, W., Koncz, T., Cramer, J. A.: Value Health 10, 498-509 (2007)
- 6 http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER [2010 05 25] Országos Egészségbiztosítási Pénztár 35/2010 számú utasítása
- 7 Sackett, D. I., Haynes, R. B.: Compliance with therapeutic regimens. John Hopkins University Press, Baltimore, 1976.
- 8 Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., Wong, P. K.: Value Health 11, 44-47 (2008)
- 9 Peterson, A. M., Nau, D. P., Cramer, J. A., Benner, J., Gwadyri-Sridhar, F., Nichol, M.: Value Health 10, 3-12 (2007)
- 10 Caetano, P. A., Lam, J. M. C., Morgan, S. G.: Clin Ther 28, 1411-1424 (2006)
- 11 Sokol, M. C., McGuigan, K. A., Verbrugge, R. R., Epstein, R. S.: Med. Care 43, 521-530 (2005)
- 12 Martinez, Y. V., Prado-Aguilar, C. A., Rascain-Pacheco, R. A., Valdivia-Martinez, J. J.: BMC Health Serv. Res 8 (2008)
- 13 Puschner, B., Angermeyer, M. C., Leese, M., Thornicroft, G., Schene, A., Kikkert, M., Burti, L., Tansella, M., Becker, T.: Psychiatry Res 165, 224-233 (2009)
- 14 Puschner, B., Born, A., Giebler, A., Helm, H., Leese, M., Bindman, J. P., Gray, R. J., Schene, A., Kikkert, M., Burti, L.: J. Nerv. Ment. Dis. 194, 746-752 (2006)
- 15 Staring, A. B. P., Mulder, C. L., Duijvenvoorden, H. J., De Haan, L., Van der Gaag, M.: Schizophr Res. 113, 27-33 (2009)
- 16 Du Treil, S., Rice, J., Leissing, C. A.: Haemophilia 13, 493-501 (2007)
- 17 Honish, A., Westerfield, W., Ashby, A., Momin, S., Philippi, R.: Dis. Manag 9, 195-200 (2006)
- 18 Hovinga, C. A., Asato, M. R., Manjunath, R., Wheless, J. W., Phelps, S. J., Sheth, R. D., Pina-Garza, J. E., Zingaro, W. M., Haskins, L. S.: Epilepsy Behav 13, 316-322 (2008)
- 19 Chaveepojnkamjorn, W., Pichainarong, N., Schelp, F. P., Mahaveerawat, U.: Southeast Asian J Trop Med Public Health 39, 328-334 (2008)
- 20 Mannheimer, S. B., Matts, J., Telzak, E., Chesney, M., Child, C., Wu, A. W., Friedland, G.: AIDS Care 17, 10-22 (2005)
- 21 Cote, I., Farris, K., Feeny, D.: Qual. Lif Res 12, 621-633 (2003)
- 22 Inotai, A., Kaló, Z., Mészáros, Á.: Acta Pharm Hung 79, 63-69 (2009)
- 23 Cherry, S. B., Benner, J. S., Hussein, M. A., Tang, S. S. K., Nichol, M. B.: Value Health 12, 489-497 (2009)
- 24 Cleemput, I., Kesteloot, K., DeGeest, S.: Health Policy 59, 65-94 (2002)

[Érkezett: 2010. május 28.]