

JAK ČÍST VÝSLEDKY KLINICKÝCH STUDIÍ SROVNÁVAJÍCÍ DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ INJEKČNÍ A PERORÁLNÍ ANTIPSYCHOTIKA V LÉČBĚ SCHIZOFRENIE?

souborný článek

Radovan Příkryl^{1,2,3}
Hana Příkrylová Kučerová^{1,2,4}

¹Lékařská fakulta
Masarykovy univerzity Brno

²Psychiatrická klinika
Fakultní nemocnice Brno

³CEITEC – Středoevropský
technologický institut,
Masarykova univerzita

⁴Ústav lékařské psychologie
a psychosomatiky LF MU Brno

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
a projektem (Ministerstva
zdravotnictví) koncepčního rozvoje
výzkumné organizace 65269705
(FN Brno).

SOUHRN

Příkryl R, Příkrylová Kučerová H. Jak číst výsledky klinických studií srovnávající dlouhodobě působící injekční a perorální antipsychotika v léčbě schizofrenie?

Srovnání dlouhodobě působících injekčních (long-acting injectable: LAI) s perorálními antipsychotiky (AP) v léčbě schizofrenie nepřináší jednoznačné výsledky. Při podrobnějším studiu výsledků vzájemného srovnání LAI a perorálních AP v léčbě schizofrenie můžeme najít trend mezi typem studií a jejich konečnými výsledky. Zatímco naturalistické observační studie většinou preferují LAI AP před jejich perorální formou, u randomizované kontrolovaných studií jsou výsledky více vyrovnané. Právě v oblasti zkoumání rozdílů mezi LAI a perorálními AP hraje zvolená metodika a typ studie důležitou roli. Do současnosti byla již publikována řada studií rozmanitého typu a metodiky srovnávající LAI a perorální AP v léčbě schizofrenie a jejich počet bude pravděpodobně s příchodem dalších injekčních forem AP 2. generace dále narůstat. Pro kritické zhodnocení výsledků těchto studií je dobré mít alespoň základní povědomí o charakteru a metodice těchto studií.

Klíčová slova: dlouhodobě působící injekční antipsychotika, metodika, na-

SUMMARY

Příkryl R, Příkrylová Kučerová H. How to read the results of clinical trials comparing long-acting injectable and oral antipsychotics in the treatment of schizophrenia?

The comparison of long-acting injectable (LAI) versus oral antipsychotics (AP) in the treatment of schizophrenia has been addressed with inconsistent results. A more detailed study of the results of the comparison LAI and oral AP in the treatment of schizophrenia can find a trend between the type of trials and their final results. While naturalistic observational trials usually prefer LAI AP prior to the oral form, in randomized controlled trials results are more balanced. Especially in examining differences between LAI and oral AP plays the chosen methodology and the type of study important role. Up to now there has been published a number of trials of varied type and methodology comparing LAI and oral AP in the treatment of schizophrenia, and their number is likely to be growing with the arrival of other LAI 2nd generation AP. For a critical evaluation of the results of these trials, it is good to have at least a basic understanding of the nature and methodology of these trials.

Key words: long-acting injectable antipsychotics, methodology, naturalistic

turalistická observační studie, perorální antipsychotika, randomizovaná kontrolovaná studie.

observational trial, oral antipsychotics, randomized controlled trial.

ÚVOD

Srovnání dlouhodobě působících injekčních (long-acting injectable: LAI) s perorálními antipsychotiky (AP) v léčbě schizofrenie nepřináší jednoznačné výsledky.^{1–5} Ani metaanalýzy nevnášejí jasnější informace o přednostech jedné či druhé lékové formy.^{6–9} Z čistě farmakologického hlediska je obtížné najít vysvětlení pouze v odlišném farmakologickém působení LAI či perorální formy AP, protože ve většině případů je mechanismus účinku mateřské molekuly na farmakodynamické úrovni stejný.^{2–5,10–12} Z pohledu klinické praxe je největší rozdíl mezi LAI a perorálními AP v zajištěném podání léku u LAI AP. Míra adherence u perorálních AP, pokud neměříme jejich sérové koncentrace, je totiž vždy nejistá. Z farmakokinetického pohledu je třeba rovněž myslet na vyšší metabolismus léku v rámci prvního průchodu játry u perorálních AP. Při podrobnějším studiu výsledků vzájemného srovnání LAI a perorálních AP v léčbě schizofrenie můžeme nalézt trend mezi typem studií a jejich konečnými výsledky. Zatímco naturalistické observační studie většinou preferují LAI AP před jejich perorální formou, u randomizované kontrolovaných studií (RCT) jsou výsledky více vyrovnané.¹³

Hlavním cílem RCT je určení účinnosti a bezpečnosti daného léku, a to za přísně definovaných podmínek. Pacienti do RCT jsou pečlivě vybíráni, musejí splňovat přísná vstupní kritéria. Předpokládá se jejich vysoká adherence k léčbě i studijním procedurám. Zvýšená pozornost ze strany výzkumníka, pečlivé hodnocení adherence společně s benefity spojenými s účastí ve studii (zvýšená péče ze strany lékaře, pečlivé hodnocení zdravotního stavu společně s vyplňováním sebehodnotících dotazníků, náhrady jízdného apod.) všeobecně vede k vyšší adherenci k léčbě, která je však tolik netypická pro podmínky běžné klinické praxe. Ty naopak mnohem více odrážejí naturalistické observační studie, ve kterých není míra adherence a priori metodikou studie tak značně modulovaná. Jaké hlavní metodické faktory klinických studií tedy mohou nejvíce ovlivnit výsledky vzájemného srovnání LAI a perorálních AP v léčbě schizofrenie?

URČENÍ CÍLE KLINICKÉ STUDIE

Metodika musí odpovídat hlavnímu cíli klinické studie. Nevhodně zvolená metodika může vést k chybným vý-

sledkům a závěrům. To platí obecně a zvláště speciálně při hledání případných rozdílů mezi LAI a perorálními AP. Nejprve je třeba si vždy položit otázku, zda hlavním cílem studie je prokázat, že daná medikace je v podstatě účinná (efficacy) a bezpečná, anebo zjistit, že je efektivní (effectiveness) a bezpečná pro pacienty v podmínkách blízkých běžné klinické praxi. Tedy rozhodnout, zda zvolit metodiku RCT, anebo naturalistické observační studie. Dále metodika musí rovněž odrážet, zda chceme prokázat superioritu, noninferioritu či rovnost srovnávaných terapeutických intervencí, protože každý přístup vyžaduje odlišný metodický postup včetně statistické analýzy.¹³

RCT VERSUS NATURALISTICKÁ OBSERVAČNÍ STUDIE

Zatímco RCT primárně hodnotí účinnost dané léčebné intervence na poměrně homogenní populaci pacientů pomocí relativně častých, časově značně náročných standardizovaných klinických hodnocení, naturalistické observační studie hodnotí spíše efektivitu na více heterogenní populaci v podmínkách blízkých klinické praxi. V reálném životě však studie nejsou takto striktně oddělené, ale naopak velmi často obsahují smíšené metodologické prvky RCT i naturalistických observačních studií.¹⁴ Jednotlivé studie se vzájemně odlišují dle těchto nejvýznamnějších parametrů: podmínky zařazení pacientů do studie, charakter výzkumného centra (akademické pracoviště, soukromá ambulantní praxe), typ a rozsah povolených terapeutických intervencí, hodnocení primárních a sekundárních cílů studie, adherence pacientů k léčbě a její hodnocení a proces randomizace.¹⁵

Podmínky zařazení pacientů do studie

Charakteristika vstupních a vylučovacích kritérií umožňující zařazení pacientů do studie je klíčová pro typ studie. Do RCT je jen s malou pravděpodobností zařazen zcela náhodný výběr z dostupné skupiny pacientů, kteří by danou léčebnou intervencí v tu chvíli potřebovali. Tento typ studií má nastavená poměrně přísná vstupní kritéria, jelikož je třeba v maximální míře omezit vliv doprovodné medikace, psychiatrických či somatických komorbidit či

předchozí farmakorezistence na hlavní výsledek. Většina studií si rovněž klade podmínku dobré adherence s léčbou a studijními intervencemi, a to tím, že předem vylučuje pacienty s minulostí nespolupráce při léčbě či abúzem psychoaktivních látek.¹⁴ Speciálně ve studiích s pacienty se schizofrenií se ukazuje, že jejich míra adherence s protokolem studie je vyšší, pokud je úroveň jejich spolupráce pečlivě monitorována.^{7,15} Výběr pacientů do RCT vede na jedné straně k získání spolehlivých výsledků týkajících se účinnosti a bezpečnosti dané léčebné intervence, avšak na straně druhé takto pečlivě zvolený výběr pacientů má jen velmi málo společného s „průměrným“ pacientem běžné klinické praxe.¹⁶ Naturalistické observační studie oproti RCT zařazují pacienty s minimálním vstupním omezením. Ideálně nejsou vhodní pacienti v zařazení do studie omezování vůbec. Hlavní výzkumné otázky těchto studií, jako jsou míra odpovědi na léčbu, výskyt nežádoucích účinků či míra adherence, jsou zodpovězeny na souboru pacientů, který ve velké míře reflektuje běžnou klinickou praxi. Samozřejmě i zde jsou faktory znemožňující považovat naturalistické studie za rovnocenné běžné klinické praxi, jako je potřeba informovaného souhlasu, reálné počty pacientů dostupné pro studii ve výzkumném centru či použití reklamy pro navýšení nábory. Příkladem může být i neochota pacientů se léčit pomocí injekčních preparátů, což potom při srovnání LAI s perorálními AP snižuje pravděpodobnost, že takoví pacienti budou vůbec do studie zařazeni, počet předčasných vysazení z důvodu neochoty užívat injekční preparáty se přirozeně nezvýší a konečné výsledky mohou být tímto faktem poznamenány.⁸ Ovšem s těmito nedostatky se potýká téměř každá naturalistická observační studie. Bez ohledu na výše uvedené však platí, že dobře metodicky naplánovaná naturalistická observační studie lépe odráží podmínky běžné klinické praxe než metodicky přísná RCT. Pokud srovnáváme data klinických studií srovnávající LAI a perorální AP u schizofrenie, je vhodné se podívat i na demografické a klinické charakteristiky zařazených pacientů. Konečné výsledky mohou být totiž ovlivněny závažností či stupněm stability vstupních schizofrenních příznaků, počtem předchozích relapsů či hospitalizací. K zajímavým ukazatelům patří i délka následného sledování po ukončení intervence. Rozdíly v účinnosti mezi LAI a perorálními AP mohou souviset rovněž s trváním schizofrenie, jelikož pacienti s kratším trváním onemocnění jsou obecně méně adherentní ve srovnání s chronickými pacienty se schizofrenií.¹⁷ Také všeobecné postoje k medikaci, náhled na onemocnění, věk, pohlaví či rasa mohou významně intervenovat s ochotou užívat předepsanou medikaci.¹³

Charakter výzkumného centra

Místní zvyky medicínské praxe, zavedené postupy, dovednosti a zkušenosti výzkumníků, dostupnost alternativních terapeutických postupů a konečně i charakter pracoviště, kde klinický výzkum probíhá, mohou ovlivnit konečné výsledky klinického hodnocení. Pro svoji metodickou náročnost jsou RCT většinou prováděny zkušenými výzkumníky v akademických centrech, určitý přesun do soukromé ambulantní sféry v poslední době může být provázen nižší kvalitou získaných dat. Naopak naturalis-

tické observační studie probíhají ve velké míře v náhodně vybraných pracovištích různého druhu, čímž je zajištěna maximální pestrost pacientů. Faktor charakteru výzkumného centra je nutné zvažovat zejména v metaanalýzách, kde může být jednou z příčin nekonzistentních výsledků. Aby bylo možné výsledky klinických studií porovnávat LAI oproti perorálním AP více generalizovat, je důležité mít na zřeteli klinickou heterogenitu schizofrenie, rozdíly v klinické praxi výzkumných center při léčbě schizofrenie včetně postojů k aplikaci injekčních preparátů a celkové zhodnocení, jak se tyto vlivy mohou podílet na zařazení pacientů do studie.¹³

Typ a rozsah povolených terapeutických intervencí

RCT neumožňují výraznější terapeutické intervence, aby získané výsledky co nejvíce odrážely skutečnou účinnost a bezpečnost zkoušeného léku. Naopak naturalistické observační studie povolují vysoký rozsah jednotlivých terapeutických intervencí, aby se co nejvíce blížily podmínkám běžné klinické praxe, a to dle zkušeností a názoru výzkumníka. V randomizovaných prospektivních naturalistických studiích je dovoleno ukončit léčbu zkoušeným lékem, upravit jeho dávku či zaměnit za jiný lék, pokud to dle názoru výzkumníka přinese vyšší účinnost či lepší snášenlivost.^{12,13}

Hodnocení primárních a sekundárních cílů studie

Primární cíle RCT se obvykle zaměřují na krátkodobý efekt zkoušené intervence. Ten je většinou definován předem určeným poklesem příslušné psychometrické škály, což ovšem nemusí vůbec odrážet změnu funkčního stavu pacientů. Naturalistické observační studie ve svých výsledcích více zohledňují realitu klinické praxe, při srovnání LAI a perorálních AP například hodnotí počty relapsů či rehospitalizací anebo dobu do prvního relapsu.^{12,18} Jelikož se RCT zaměřují primárně na účinnost a bezpečnost zkoušené terapeutické intervence, primární cíle jsou obvykle dány velikostí poklesu specifických příznaků onemocnění během randomizované fáze klinické studie. Pokud léčba nevede ke kýženému zlepšení, může být předčasně ukončena a tím je ukončena i účast pacienta ve studii. Naturalistické observační studie oproti RCT kladou důraz spíše na funkční stav pacientů, a to bez ohledu na to, zda randomizovaná léčba trvá anebo byla předčasně ukončena. Kvalitní naturalistické studie sledují pacienty po definované časové období, aniž by museli zůstat na předem určené léčbě. RCT naopak zařazují jen výjimečně sledování pacientů po předčasném vysazení ze studie, chybějící data bývají doplněna pomocí statistických operací, což může vést k podezření modulace výsledků ze strany zadavatele klinického hodnocení. I když je relaps nebo čas do relapsu poměrně často užíván jako primární cíl zejména v naturalistických studiích se schizofrenií, samotný pojem relaps není – poněkud překvapivě – jasně definován. V některých případech je relaps spojován s potřebou hospitalizace, avšak různé zdravotní systémy se liší nutností hospitalizace pacientů se schi-

zofrenií. Relaps rovněž nemusí být vhodným ukazatelem případného rozdílu mezi léčbou perorálními či LAI AP. Relapsy se totiž nemusejí mezi dvěma srovnávacími skupinami významně lišit, avšak pacienti v jedné skupině mohou být více klinicky zlepšení, mít lepší dlouhodobý efekt léčby či vyšší kvalitu života. To ovšem neznamená, že relaps nemůže být použit jako užitečný nástroj pro hodnocení účinnosti zkoušené terapeutické intervence, jen je třeba lepší definice za použití kombinace více pozitivních i negativních výsledků léčby. Budoucí studie by měly nově definovat relaps jako řadu proměnných, mezi které může patřit zlepšení klinických příznaků od začátku léčby, exacerbace onemocnění, avšak nenaplňující podstatu relapsu, trvání remise základních symptomů (pozitivní a negativní příznaky) schizofrenie, udržení bezpříznakového stavu či snížení násilného chování pacientů.¹³

Adherence pacientů k léčbě a její hodnocení

V RCT musí být nonadherence minimalizována, aby bylo možné určit skutečnou účinnost a bezpečnost zkoušené intervence. Naopak v naturalistických observačních studiích by nonadherence měla být povolena, jelikož odráží jeden z reálných klinických výsledků. V těchto studiích by motivace k léčbě i načasování a četnost studijních vizit měla co nejvíce odrážet podmínky klinické praxe. Tedy při srovnání LAI a perorálních AP by intervaly pro pacienty na LAI AP měly odrážet injekční intervaly, zatímco u pacientů na perorálních AP mohou být zcela odlišné, a to od týdenních až po tříměsíční kontroly. U pacientů s LAI AP můžeme míru adherence odvodit dle realizovaných studijních návštěv, u pacientů na perorálních AP je situace komplikovanější. Definitivní jistotu o skutečné adherenci nám dá až monitorování plazmatických hladin AP, jiné, méně sofistikované metody, jako sebehodnocení či počítání tablet, jsou vždy zatíženy chybou.^{1,10,13,19}

Superiorita versus noninferiorita versus rovnost srovnávaných intervencí

Dalším důležitým faktorem při plánování klinické studie je otázka, jakým způsobem porovnávat zkoumané intervence. V zásadě je možné testovat, zda léčebná intervence A je superiorní, noninferiorní anebo srovnatelná s intervencí B. Všechny možnosti je možné použít pro RCT i naturalistické observační studie, ovšem za nezbytné podmínky odlišně zvolené metodiky studie, jako je doba trvání studie, definování cílových parametrů, charakteristika zkoumaného souboru pacientů a minimalizace případných předem očekávaných výsledků. Studie zkoumající noninferioritu a rovnost vyžadují obvykle větší velikost zkoumaného vzorku oproti studiím se superioritou, které jsou založeny na testování nulové hypotézy, a proto si vystačí s menším počtem zařazených pacientů. Z tohoto důvodu může být pro studie prováděné na populaci pacientů se schizofrenií obtížnější testovat noninferioritu či rovnost, protože je všeobecně známo, že nábor pacientů

do těchto studií bývá obtížný a sama účast je spojena s poměrně vysokým počtem předčasných vysazení.²⁰ Vysoký počet předčasných vysazení je poté problémem zejména naturalistických observačních studií, kde je jedním z významných ukazatelů efektivity léčby. Testování superiority umožňuje nejen zamítnutí nulové hypotézy, ale rovněž i zjistit, zda rozdíl mezi terapeutickými intervencemi je významný nejen ze statistického, ale i klinického pohledu.¹³

Proces randomizace

Přísná randomizace je doménou zejména RCT. U naturalistických observačních studií je randomizace rovněž možná, avšak její míra ukazuje na stupeň blízkosti studie běžné klinické praxi. Tyto studie se obejdou i bez randomizace, kde je lék nasazen dle názoru a zkušenosti výzkumníka, ovšem výsledky těchto studií jsou tímto faktem významně ovlivněny, a proto by na ně mělo být pohlíženo optikou možného zkreslení.²¹ Ovšem i samotný proces randomizace má v konečném důsledku modifikující vliv na konečné výsledky. Pacient, který souhlasí s účastí v RCT, si v podstatě přeje jiný, inovativnější způsob léčby, než mu nabízí standardní přístup. Lze proto i předpokládat, že takový pacient bude k léčbě více adherentní než pacient, který s účastí v RCT nesouhlasí. Důležitým faktorem je rovněž výběr pracoviště, které provádí RCT. Pro tento typ studií jsou většinou vybírána pracoviště s vysokou erudicí výzkumníků, schopností provádět časté a časově i metodicky náročné studijní vizity, s pozitivním vztahem k dané diagnóze a zkoumané intervenci a konečně schopností kvalitního náboru pacientů do studie.¹³

ZÁVĚR

Pro určení vhodného typu klinické studie je důležitá otázka, kterou chceme zodpovědět. Pokud se ptáme, zda je daná léčebná intervence účinná a bezpečná, potom bychom měli použít metodiku RCT. Jestli nás ale zajímá, jak moc je zvolený terapeutický přístup efektivní a bezpečný, potom nám odpoví spíše naturalistická observační studie. Při hodnocení výsledků klinické studie bychom měli vždy přihlídnout k charakteru studie, zvolené metodice i případným nedostatkům a omezením, které mohou závěry studie modifikovat.¹³ Právě v oblasti zkoumání rozdílů mezi LAI a perorálními AP hraje zvolená metodika a typ studie důležitou roli. Ve snaze sjednotit odlišné výsledky srovnání LAI a perorálních AP v léčbě schizofrenie byly dokonce navrženy tzv. konverzní faktory, převádějící výsledky z RCT na naturalistické observační studie a naopak.⁷ Do současnosti byla již publikována řada studií rozmanitého typu a metodiky srovnávající LAI a perorální AP v léčbě schizofrenie a jejich počet bude pravděpodobně s příchodem dalších injekčních forem AP 2. generace dále narůstat. Pro kritické zhodnocení výsledků těchto studií je dobré mít alespoň základní povědomí o charakteru a metodice těchto studií.

LITERATURA

1. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Thwin SS, Fiore L, Valley D, Huang GD, Neal C, Vertrees JE, Liang MH, the CSP 555 Research Group, 2011. Challenges in the design and conduct of controlled clinical effectiveness trials in schizophrenia. *Clin Trials* 2011; 8: 196–204.
2. Schooler NR, Buckley PF, Mintz J, Goff DC, Kopelowicz A, Lauriello J, Manschreck TC, Mendelowitz AJ, Miller DD, Wilson D, Bustillo JR, Severe JB, Kane JM. PROACTIVE: initial results of an RCT comparing long-acting injectable risperidone to 2nd generation oral antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2011; S104–S105.
3. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa-McMillan A. Maintenance treatment with long-acting injectable risperidone in first-episode schizophrenia: a randomized effectiveness study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1224–1233.
4. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr Res Treat* 2012; 40: 70–71.
5. Barrio P, Batalla A, Castellvi P, Hidalgo D, Garcia M, Ortiz A, Grande I, Pons A, Parellada E. Effectiveness of long-acting injectable risperidone versus oral antipsychotics in the treatment of recent-onset schizophrenia: a case-control study. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 164–170.
6. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83–92.
7. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, Greenberg PE, Wong BJ. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 568–575.
8. Kishimoto T, Niatt M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 957–965.
9. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40: 192–213.
10. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1397–1406.
11. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, de Arce R, Rouillon F, Cordes J, Eriksson L, Smeraldi E. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2367–2377.
12. Macfadden W, Ma YW, Thomas HJ, Bossie CA, Alphas L. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry* 2010; 7: 23–31.
13. Alphas L, Schooler N, Lauriello J. How study designs influence comparative effectiveness outcomes: The case of oral versus long-acting injectable antipsychotic treatments for schizophrenia. *Schizophr Res* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.024>.
14. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *CMAJ* 2009; 180: E47–E57.
15. Gutiérrez-Casares JR, Cañas F, Rodríguez-Morales A, Hidalgo-Borrajó R, Alonso-Escolano D. Adherence to treatment and therapeutic strategies in schizophrenic patients: the ADHERE study. *CNS Spectr* 2010; 15: 327–337.
16. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 107–118.
17. Subotnik K, Nuechterlein K, Bartzokis G, Weiden P. Long-acting injectable antipsychotic medication after a first episode of schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2012; 6 (Suppl. 1): 1–19.
18. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, Limosin F, Beaufile B, Vaviva G, Verdoux H, Moride Y, Fabre A, Thibaut F, Abenham L. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the cohort for the general study in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 134: 187–194.
19. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002; 40: 630–639.
20. Jørgensen R, Munk-Jørgensen P, Lyssaker PH, Buck KD, Hansson L, Zofmann V. Overcoming recruitment barriers revealed high readiness to participate and low dropout rate among people with schizophrenia in a randomized controlled trial testing the effect of a Guided Self-Determination intervention. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 28.
21. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar Behav Res* 2011; 46: 399–424.