

ADHERENCE OG PERSISTENCE TIL BEHANDLING MED MEDICINSK TEKNOLOGI

Er det muligt at forudsige ud fra patienters baseline data i et klinisk studie?



Line Margrethe Hust Storgaard



AALBORG UNIVERSITET

Title:

Treatment adherence and persistence to medical technology – is it possible to predict based on patient's baseline data?

Education:

Master thesis, Clinical Science and Technology

Project period:

February 1 st – June 7th 2018

Project group:

18gr10504

Participant:

Line Margrethe Hust Storgaard

Supervisors:

Louise Pape-Haugaard
Thomas Kronborg Larsen
Ulla Møller Weinreich

Number of pages: 48

Appendix: 2

Date of completion: June 7th 2018

Abstract

Introduction: Adherence among patients suffering chronic diseases averages only 50% according to WHO which causes poor health outcomes and increased health care costs. Evaluation of technology use should include information about patient adherence and persistence. In this project, it is investigated how adherence and persistence can be quantified in an existing clinical study and whether it is possible to predict adherence and persistence based on subjects' baseline data.

Method: A retrospective analysis of 100 COPD patients baseline data and their use of medical technology in a one-year RCT study is performed. Adherence and persistence are evaluated through objective measurements. Patients are classified as adherent /non-adherent from a cut-point of > 80% of the recommended use. The cut-point for persistence equals completed study without interruption of treatment. To find possible predictors of adherence and persistence, Independent t-test, Mann-Whitney U test and Chi-square test are performed to test for differences between subgroups baseline data.

Results: Based on the decided cut-points, 52% were classified as adherent while 50% were persistent to treatment. 9/50 (18%) discontinued treatment within the first month and 34/50 (68%) within 6 months. Results indicated that patients from baseline data e.g. smoking status, history of disease and demographic data were comparable by time of inclusion. Therefore, the collected baseline characteristics cannot stand alone to predict which patients are or have the potential to be adherent or persistent for treatment with the medical technology.

Discussion: A cut-point of 80% is considered useful for quantification of adherence. Summary evaluations, that are estimated over an aggregate period of time, does not portray trends of technology use through the different phases of the adherence process, thus providing a more uncertain estimate of patient adherence. Continuous monitoring of technology use could contribute with knowledge of the dynamic process. A prospective study design with systematic collection of both subjective and objective monitoring data can be recommended in future studies.

Conclusion:

It is not possible from patient's baseline data alone, to predict their adherence and persistence to treatment. An evaluation of technology use should include additional aspects and perspectives.

This report is free accessible, but publication may be made only after agreement with the author and with references.

Titel:

Adherence og persistence til behandling med medicinsk teknologi – Er det muligt at forudsige ud fra patienters baseline data i et klinisk studie?

Uddannelse:

Speciale, Klinisk videnskab og teknologi

Projektperiode:

1.02.2018 – 07.06.2018

Projektgruppe:

18gr10504

Deltager:

Line Margrethe Hust Storgaard

Vejledere:

Louise Pape-Haugaard
Thomas Kronborg Larsen
Ulla Møller Weinreich

Sideantal: 48**Bilag: 2****Afleveringsdato: 7. juni 2018****Resume**

Introduktion: WHO antager at kun 50 % af kroniske patienter er adherente til langvarig behandling, hvilket resulterer i dårligere sundheds outcome og stigende sundhedsudgifter. Evaluering af teknologianvendelse bør inkludere oplysninger om patienters adherence og persistence. I dette projekt undersøges, hvordan adherence og persistence kan kvantificeres i et eksisterende klinisk studie, og hvorvidt det er muligt at forudsige adherence og persistence ud fra forsøgspersoners baseline data.

Metode: Der udføres en retrospektiv analyse af 100 KOL patienters baseline data samt anvendelse af medicinsk teknologi i et etårigt RCT studie. Adherence og persistence evalueres gennem objektive monitorerings data. Patienterne klassificeres som adherente/non-adherente ud fra en grænseværdi på > 80 % anvendelse ift. det rekommanderede antal timer/dag. Grænsen for persistence sættes ved gennemført studie uden afbrydelse af behandling. Der testes for forskel mellem subgruppernes baselinedata ved independent t-test, Mann-Whitney U-test og Chi-square test for at finde mulige prædiktorer for adherence og persistence.

Resultater: Ud fra de fastsatte grænseværdier blev 52 % klassificeret som adherente mens 50 % var persistente til behandlingen. 9/50 (18%) afbrød behandlingen indenfor den første måned og 34/50 (68 %) indenfor 6 mdr. Resultaterne viste, at patienterne ud fra baseline data som fx rygestatus, sygdomshistorik og demografiske data lignede hinanden ved inklusion i studiet. De indsamlede baseline karakteristika kan derfor ikke stå alene om at forudsige, hvilke patienter der bliver eller har potentiale til at være adherente eller persistente til behandling med den medicinske teknologi.

Diskussion: En 80 % grænseværdi vurderes anvendelig til kvantificering af adherence. En sammenfattende evaluering, som estimerer anvendelsen gennem hele studiet, skildrer ikke tendenser til ændringer i anvendelsen gennem de forskellige faser i adherence-processen, og giver dermed et mere usikkert estimat af patienternes adherence. En løbende monitorering af patienters anvendelse kunne bidrage med viden om den dynamiske proces. Et prospektivt studiedesign med systematisk indsamling af både subjektive og objektive monitoreringsdata kan anbefales i fremtidige studier.

Konklusion:

Det er ikke muligt alene ud fra patienters baseline data at forudsige deres adherence og persistence til behandling. En evaluering af teknologi anvendelse bør inkludere flere aspekter og perspektiver.

Forord

Specialet er udarbejdet af gruppe 18gr10504 som afsluttende projekt på kandidatuddannelsen i Klinisk Videnskab og Teknologi ved School of Medicine and Health på Aalborg Universitet

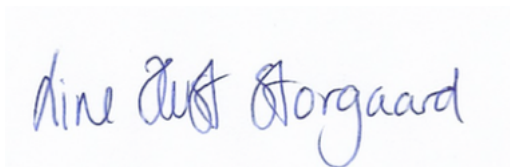
Gruppen består af en sygeplejerske med flere års erfaring indenfor det Lungemedicinske speciale. Undertegnede er ansat som Udviklings- og Undervisningsansvarlig sygeplejerske på Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital og fungerede som projektsygeplejerske i det RCT studie, som bidrager med data til dette speciale.

Specialet er udarbejdet i perioden 1. februar 2018 til 7. juni 2018.

Formålet med projektet er at evaluere på teknologi anvendelse i et klinisk studie. Dette med fokus på patienters evne til at følge de indgåede aftaler om behandling med medicinsk teknologi – deres adherence og persistence.

En stor tak til projektets tre vejledere for konstruktiv feedback og sparring under vejledningen i specialeforløbet. Hovedvejleder Louise Pape-Haugaard, Lektor ved Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet; Bi-vejleder Thomas Kronborg Larsen, PhD studerende ved Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet samt ekstern vejleder Ulla Møller Weinreich, Overlæge og klinisk lektor, Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Aalborg Universitet den 7. juni 2018



Line Margrethe Hust Storgaard

Læsevejledning

Projektrapporten består af 48 sider inkl. referencer og bilag.

I rapporten er Vancouver anvendt som referencesystem. Referencer er angivet med et tal i parentes, ex. (1). Ved flere kilder sættes de ind efterfølgende hinanden ex. (1,4). Ved henvisninger, der er sat inden et punktum i en sætning, refereres der til teksten i pågældende sætning. Ved henvisninger efter et punktum henvises der til hele det foregående afsnit. Referencerne er samlet i numerisk rækkefølge i referencelisten til sidst i rapporten.

Citater angives med citationstegn og kursiv, samt indrykning i teksten ved længere citater.

Ved brug af forkortelser skrives ordet første gang det anvendes i sin fulde længde med forkortelsen angivet i parentes

Begrebsafklaring

I rapporten anvendes de engelske/amerikanske begreber adherence og persistence i beskrivelsen af patienters evne til at efterleve den behandling, som de har indgået aftale om, da der ikke findes passende oversættelser på dansk. Når begreberne anvendes som adjektiv anvendes danske endelser, for at gøre teksten mere læservenlig, fx adherente patienter.

Adherence beskriver patienters evne til dagligt at følge de indgåede aftaler om behandling

Persistence beskriver tiden fra behandlingens opstart til den afbrydes

Non-adherence/non-persistence anvendes som betegnelse for manglende adherence/persistence

Sundhedsprofessionelle anvendes i rapporten som fælles betegnelse for sundhedsfaglige personer som fx læger og sygeplejersker

Indholdsfortegnelse

1. Indledning.....	7
2.Problemanalyse.....	8
2.1 Adherence til medicinsk behandling.....	8
2.2 Adherence blandt kroniske patienter	8
2.2.1 Kronisk obstruktiv lungesygdom – en økonomisk byrde.....	9
2.2.2 Konsekvenser af non-adherence i behandlingen af KOL	9
2.3 Adherence – et komplekst begreb.....	10
2.3.1 Adherence-processen.....	10
2.6 Monitoreringsmetoder	12
2.7 Identificering af risiko for non-adherence og non-persistence.....	13
3. Problemformulering	14
4. Projektets datagrundlag	15
4.1 Effekt af medicinsk teknologi til behandling af KOL	15
4.2 Beskrivelse af teknologien HFNC.....	15
4.2.1 Tekniske egenskaber	16
4.2.2 Teknologiens formål og anvendelsesområde	17
4.2.3 Teknologiens modenhed og udbredelse.....	17
5. Metode.....	17
5.1 Metode del 1: Systematisk litteratursøgning	17
5.2 Metodel del 2: Metoder til besvarelse af projektets problemformulering.....	20
5.2.1 Studiedesign	20
5.2.2 Dataindsamling	21
5.2.3 Databearbejdning.....	23
5.3 Ethiske overvejelser.....	25
6. Resultater	25
6.1 Deskriptiv statistik.....	25
6.1.1 Adherence og non-adherence	26
6.1.2 Persistence og non-persistence	27
6.2 Statistisk analyse - hypotesetest	28
7. Syntese	29
7.1 Kvantificering af adherence og persistence	29
7.1.1 Fastsættelse af grænseværdi	29
7.1.2 Klassificering af adherente og persistente patienter.....	31
7.2 Monitoreringsmetoder	32

7.3 Det ideelle studiedesign til fremtidige studier af adherence og persistence.....	34
7.3.1 Relevante analyser	35
7.3.2 Ideelle monitoreringsmetoder.....	36
8. Konklusion	38
9. Perspektivering.....	38
Referencer	40
Bilag 1: Litteratursøgning.....	43
Bilag 2: Test af normalfordeling.....	45

1. Indledning

I Danmark har vi et sundhedsvæsen med fri og lige adgang for alle. Sundhedsvæsenet skal være effektivt og samtidig behandle flest patienter indenfor de givne budgetter, hvilket skal ske med behandling af høj kvalitet og ud fra bedste praksis. Det danske sundhedsvæsen står i de kommende år overfor nogle demografiske udfordringer, som bl.a. kan tilskrives det stigende antal af ældre kroniske patienter. Denne udvikling ligger et stigende pres på et i forvejen økonomisk udfordret sundhedsvæsen. (1)

I "Sundhed for alle" udgivet af de danske regioner, beskrives en populationsbaseret tilgang til sundhed. Formålet er at skabe mest mulighed sundhed samt en ligelig fordeling af sundhed i befolkningen. Målet skal opnås gennem indsatser, som tilpasses den enkelte borger/patient. Det handler altså om at finde det optimale behandlingstilbud til den enkelte patient. (1) En stor udfordring er imidlertid, at mange patienter oplever problemer med at følge den rekommanderede behandling. Iflg. WHO er kun ca. 50 % af de kroniske patienter adherente til langvarig behandling. Non-adherence resulterer ikke alene i dårligere sundheds outcome men øger også sundhedsudgifterne. (2-5) I USA estimeres det, at mellem 100-300 milliarder dollars årligt kan tilskrives non-adherence, hvilket svarer til 3-10 % af de samlede sundhedsudgifter. I Europa løber udgifterne til non-adherence op på ca. 125 milliarder euros årligt. (6,7)

Sundhedsmyndighederne er nødsaget til at tage flere forhold i betragtning, når der træffes beslutninger om iværksættelse af nye behandlinger. I en evaluering af behandlingseffekt er målsætningen, udover at rumme patienternes velbefindende, nødt til at forholde sig til, om behandlingen kan reducere de overordnede udgifter. (2) Når der fx skal træffes valg om implementering af nye behandlinger, kan evalueringen dog ikke foretages alene ud fra behandlingseffekt og -omkostninger, men bør også inddrage data om patienternes adherence til behandlingen. Viden om patienters adherence kan tilføre vigtige informationer, som monitorering af kliniske outcome ikke kan fremføre alene. Det er dog vigtigt at pointere, at monitoreringen af adherence altid kun vil være et estimat af patienternes faktiske teknologi anvendelse. (2,4)

Et centralt redskab i den populationsbaserede tilgang er at se på risikoen for at udvikle forværring eller sygdom (1). Det kunne også handle om risikoen for, at patienter bliver non-adherente. Iflg. WHO er det vigtigt med en proaktiv tilgang, som søger at forudsige problemer med adherence, før problemet opstår (2). Dette kendetegner også den populationsbaserede tilgang, hvor en skræddersyet indsats til den enkelte patient foretages med afsæt i risikoen for fx non-adherence til den rekommanderede behandling. Projektets fokuserer derfor på, hvorvidt det er muligt at forudsige risiko for non-adherence. Dette kræver imidlertid først en større viden og indsigt i adherence begrebet.

2.Problemanalyse

Problemanalysen tager udgangspunkt i en systematisk litteratursøgning, som beskrives nærmere i metode afsnittet. Efter en kort introduktion til adherence begrebet belyses konsekvenser af non-adherence blandt kroniske lungesygge. Herefter udfoldes adherence begrebets kompleksitet gennem beskrivelse af adherence-processen. Endelig afsluttes analysen med en beskrivelse af forskellige monitoreringsmetoder, samt eksempler på hvordan adherence og persistence kan identificeres og forudsiges.

2.1 Adherence til medicinsk behandling

Tidligere chef kirurg Everett Kopp har udtalt ” Drugs don’t work in patients who don’t take them” (8), hvilket udover det økonomiske incitament meget præcist indikerer vigtigheden af at fokusere på adherence problematikken. Det er altså ikke tilstrækkeligt, at vi opnår evidens for effektive behandlinger, hvis de patienter, som behandlingen var tiltænkt, i sidste ende ikke anvender den.

WHO definerer adherence som:

“The extent to which a person’s behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider”. (2)

I modsætning til det tidligere ofte anvendte compliance begreb, ligger der i adherence begrebet, at patienterne er aktive medspillere. De skal aktivt indgå i at lave aftaler med de sundhedsprofessionelle om deres behandlingsplan. Som det også fremgår af definitionen, kan adherence være relateret til både farmakologisk og non-farmakologisk behandling. Det handler om, i hvilken udstrækning den enkeltes adfærd er i overensstemmelse med de indgåede aftaler om behandling. Konklusionerne fra forskning på området er helt tydelige. Adherence problemer observeres i alle behandlingssituationer, som fordrer en vis grad af selv-administration. Dette uafhængig af sygdom, sværhedsgrad samt adgang til sundhedsressourcer. (2) I nærværende projekt fokuseres på adherence i relation til anvendelse af medicinsk teknologi blandt kroniske lungepatienter, da dette område er mindre belyst i litteraturen.

2.2 Adherence blandt kroniske patienter

Adherence problematikken er især stor ved langvarige behandlinger blandt kroniske patienter (9), hvilket understreger vigtigheden i at fokusere på den vedvarende adherence blandt denne patientgruppe. WHO udgav i 2003 en gennemarbejdet rapport om adherence til langvarig behandling, som er et stigende problem, der vokser proportionelt med det stigende antal af kroniske syge på verdensplan (2). Dette er i tråd med den demografiske udfordring, som beskrives i det danske sundhedsvæsen (1).

I et stort retrospektivt studie, inkluderende otte forskellige kroniske sygdomme, fandt Rolnick et al, at adherence raten til medicinsk behandling varierede mellem 33-75 %. Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller astma havde klart den laveste adherence rate på 33 % efterfulgt af diabetes med en adherence rate på 51%, hvorimod sygdomskategorier som hypertension, cancer og osteoporose havde en 75 % adherence rate. (10) Dette indikerer, at KOL patienter er en oplagt målgruppe for studier af adherence. Dette underbygges i et review af Van Boven et al, som konkluderer, at der er en tydelig sammenhæng mellem adherence til medicinsk behandling for KOL og de kliniske og samfundsøkonomiske outcome (3).

2.2.1 Kronisk obstruktiv lungesygdom – en økonomisk byrde

KOL er en kronisk lungesygdom karakteriseret ved irreversibel luftvejsobstruktion uden mulighed for helbredelse. Det er en sygdom, som patienterne skal lære at leve med, hvorfor behandlingens sigte er at minimere symptomer og reducere antallet af exacerbationer (forværringer) af sygdommen. (11) Exacerbationer af KOL er en af de hyppigste indlæggelsesårsager på de medicinske afdelinger i Danmark, hvor sygdommen er den primære årsag til ca. 24.000 indlæggelser årligt (12). Epidemiologiske studier har estimeret en global sygdoms prævalens på 11,7 % i 2010, og KOL forudsiges at være den tredje største dødsårsag på verdensplan i 2030 (13,14)

Analyser udført af Sundhedsdatastyrelsen viser, at borgere med KOL har et større ressourcestræk på sundhedsvæsenet end den generelle befolkning. KOL patienter har fx tre gange så mange sygehusindlæggelser og medicinforbruget er ca. tre gange højere end resten af befolkningen. Samlet set udmønter det sig i en udgift for samfundet, som er ca. 5 gange højere end udgiften per borger generelt. (15) KOL udgør således en stor økonomisk byrde for samfundet. Udgifterne er i EU estimeret til 38.6 milliarder € og i USA 32 milliarder \$. (11)

2.2.2 Konsekvenser af non-adherence i behandlingen af KOL

Adherence til såvel farmakologisk- som non-farmakologisk behandling er afgørende for at opnå optimal behandlingseffekt hos KOL patienter(8). Konsekvensen af non-adherence er ikke alene manglende effekt som fx symptomlindring, men kan også influere på muligheden for at modificere sygdomsbilledet, medføre øgede sundhedsmkostninger og stigende mortalitet (5,8) I et treårigt RCT studie med ca. 6000 KOL patienter fandt Vestbo et al. signifikant sammenhæng mellem medicinsk adherence og nedsat risiko for hospitalsindlæggelse og død grundet exacerbation af KOL (16). De fleste studier fremkommet ved litteratursøgningen fokuserer på non-adherence ift. farmakologisk behandling, men også studier omhandlende KOL patienter i langvarig iltbehandling (LTOT) og Non-invasiv-ventilation (NIV) i hjemmet har belyst problematikken (17–19). I et review af Katsenos et al beskrives non-adherence til LTOT som en hyppig problematik, som resulterer i øget morbiditet og øgede samfundsmæssige omkostninger (20).

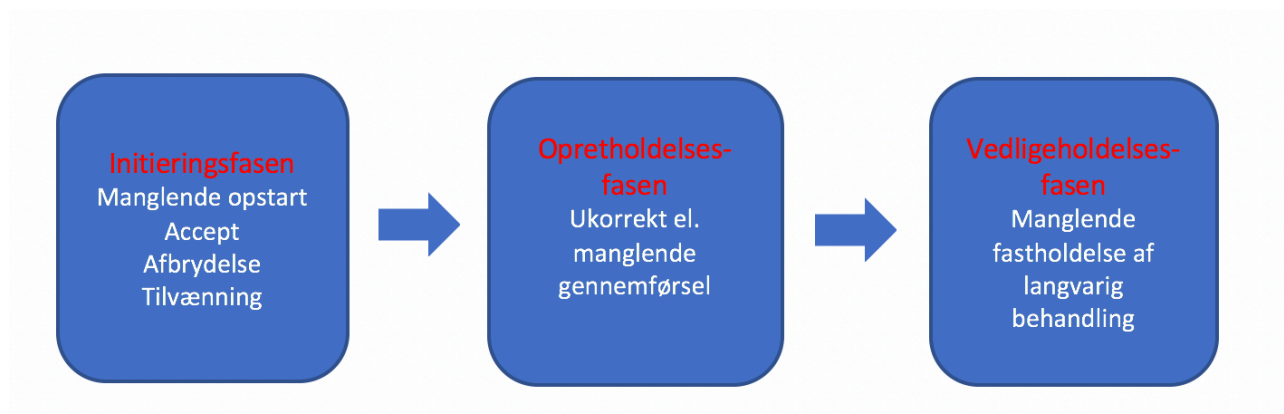
2.3 Adherence – et komplekst begreb

Der anvendes i litteraturen mange forskellige begreber til at beskrive patienters evne til at følge den rekommanderede behandling, hvilket til dels kan forklares ud fra et historisk perspektiv. Eksempelvis afløste adherence mere eller mindre compliance begrebet omkring 1993, hvilket hang sammen med det ændrede syn på patientens aktive rolle og medbestemmelse i eget sygdoms- og behandlingsforløb. Begrebet persistence blev introduceret i litteraturen omkring 2001.(21) Persistence, som betyder ”at fortsætte” eller ”blive ved”, anvendes i flere studier herefter til at afdække det aspekt af adherence, som handler om patienternes evne til at fastholde behandlingen (22–24).

At der er tilkommet flere nye begreber, som anvendes med meget divergerende definitioner, kan lede til misforståelser og vanskeliggør sammenligning af forskellige studiers resultater og dermed implementering i praksis (21). Dette afspejles også i et review af Zhang et al., som ved gennemgang af 111 RCT studier publiceret i high-impact journals for det første fandt, at kun ca. 46 % af studierne rapporterede resultater om adherence til medicinsk behandling. Dernæst beskrives stor heterogenitet i måden adherence defineres, analyseres og rapporteres på i studierne. Den store forskellighed og uigennemsigtige rapportering udfordrer overførbareheden mellem studier og til klinisk praksis, hvor viden om patienters adherence er et vigtigt parameter i evalueringen af patientbehandling. (25) Den store kompleksitet samt behovet for at anvende flere begreber kan måske forklares ud fra en beskrivelse af adherence-processen.

2.3.1 Adherence-processen

Adherence-processen er en dynamisk proces, hvorfor den kræver opfølgning. Processen kan inddeles i flere faser, som hver især rummer forskellige barrierer og adfærdsstrategier i forhold til den handling eller ændring, som skal gennemføres. Når der evalueres på adherence til en given behandling, er det derfor væsentlig at afdække adherence problematikken i flere faser. Iflg. Bosworth et al kan patienters adherence adfærd være relateret til både overvejelser, initiering, opretholdelse og fastholdelses af behandling. Ses på adherence i et klinisk studie, kunne overvejelsesfasen fx indeholde rekruttering af patienter og deres overvejelser om deltagelse. (4) Tilsvarende beskriver Dam et al. adherence- processen i tre faser: Accept-, iværksættelses- og vedligeholdelsesfasen (9). I figur 1 illustreres ud fra Dam og Bosworth en modificeret udgave af de tre faser i adherence-processen.



Figur 1: Illustrerer adherence-processens faser og de forskellige barrierer, som kan være knyttet hertil.

Opstart/accept belyser selve initieringsfasen af behandlingen, hvor patienterne måske vænner sig til behandlingen og dermed accepterer den, eller omvendt falder de måske fra og afbryder behandlingen. I opretholdelsesfasen handler det om manglende eller ukorrekt gennemførelse af behandlingen. Det kunne i et studie eksempelvis være en patient, som ikke anvender teknologien det aftalte antal timer, eller en patient som kun tager en ud af tre doser medicin om dagen. Vedligeholdelsesfasen rummer den manglende fastholdelse af langvarig behandling og omhandler derfor patienter, som afbryder behandlingen før studiet slutter. (4,9) Adherence-processen rummer altså flere aspekter, som nødvendiggør, at der fokuseres både på graden af efterlevelse samt en tidsmæssig efterlevelse af behandlingsaftalen.

Vrijens et al beskrev i 2011 en taksonomi for adherence på baggrund af et litterært review samt flere møder i den europæiske organisation for patient adherence, compliance og persistence (ESPACOMP) med det formål at skabe konsensus om brugen af de forskellige begreber. I taksonomien beskrives adherence begrebet i lighed med adherence-processens faser, som bestående af tre komponenter initiering, implementering og afbrydelse af behandling. I taksonomien sidestilles implementering med patienternes evne til at følge den daglige plan for medicinindtagelse mens afbrydelse af behandling defineres som non-persistence. (21)

At adherence-processen indeholder flere aspekter giver iflg. Cramer et al. anledning til, at flere begreber bør anvendes i en evaluering. Cramer et al har på baggrund af et litterært review af adherence studier fra 1966 – 2005 sat fokus på den meget divergente anvendelse af de forskellige begreber og fastsætter, at adherence og persistence til medicinsk behandling er to forskellige begreber, som kan give indsigt i forskellige aspekter af adherence-processen. Hvor persistence kan relateres til patienternes evne til at fastholde den medicinske behandling over tid, giver adherence viden om, i hvilken udstrækning patienternes efterlever behandlingen dagligt som aftalt. (26) Et andet opmærksomhedspunkt er, at en høj adherence ratio ikke altid er tilstrækkelig

til at opnå forbedrede kliniske outcome men skal ses i kombination med persistence (3), hvilket underbygger nødvendigheden i at evaluere på både adherence og persistence. Der anvendes i projektet følgende definitioner af adherence og persistence til at belyse de forskellige aspekter af adherence-processen:

- Adherence defineres som:

“the extent to which a patient acts in accordance with the prescribed interval and dose of a dosing regimen”(26) og beskriver dermed patienternes evne til daglig at følge den rekommanderede behandling.

- Persistence defineres som:

“the duration of time from initiation to discontinuation of therapy.”(22,26) og beskriver dermed antallet af dage fra patienten opstarter behandling til behandlingen afbrydes.

En evaluering af adherence og persistence fordrer data om patienternes anvendelse af den medicinske teknologi. Der findes flere metoder til monitorering af patienters adherence, som kort introduceres i næste afsnit.

2.6 Monitoreringsmetoder

Monitorering er en form for evaluering, som består i regelmæssig registrering af anvendelse af fx en medicinsk teknologi. Formålet med monitorering kan være at kontrollere en indsats/anvendelse undervejs eller evaluere på anvendelse efter et forløb (27) . Der findes ingen gylden standard for, hvordan adherence og persistence bedst monitoreres. Derfor bør monitoreringen iflg. WHO kombinere flere metoder som fx subjektive selv-rapporteringer samt objektive målinger (2,4). I tabel 1 fremstilles eksempler på metoder til monitorering af adherence.

Kategori	Eksempler på metoder
Subjektiv rapportering	• Patient selvrapportering (fx spørgeskema, dagbog) • Information fra pårørende, sundhedsplejer el lign. • Vurdering fra sundhedsprofessionel
Biokemiske indikationer	• Forekomst af medicin i blodet • Medicinske markører
Objektiv - indirekte afdækning	• Aflæsning af anvendte timer • Receptindløsning • Pilletælling • Elektronisk monitorering
Objektiv - direkte afdækning	• Fremmøde til aftaler • Afbrydelse af behandling
Helbredseffekter/ kliniske outcome	• Hospitalsindlæggelser • Mortalitet • Ændringer i sygdomsgrad • Behandlingseffekt fx færre symptomer

Tabel 1: Eksempler på metoder til afdækning af adherence, modificeret fra (2,7)

Hver metode har sine egne fordele og begrænsninger (28). Valget af monitoreringsmetode er derfor væsentligt, da monitoreringsdata kan danne grundlaget for at identificere risici for non-adherence og non-persistence.

2.7 Identificering af risiko for non-adherence og non-persistence

Det er nødvendigt at sundhedsprofessionelle trænes i at identificere non-adherence og non-persistence til behandling. De sundhedsprofessionelle kan have stor indflydelse på behandlings adherence igennem adressering af risici for non-adherence og ved at intervenere for at optimere patienternes adherence. Ved at opnå en højere adherence rate vil det være muligt at reducere sundhedsudgifterne. (2,4)

At sundhedsprofessionelle bevidstgøres om patienternes adherence adfærd, influerer positivt på deres håndtering og beslutning i forhold til patienternes videre behandling (29). Men det er netop en udfordring, da de har svært ved at forudsige, hvilke patienter som vil vise sig adherente/persistente til behandling.

Et review af Sanduzzi et al. indikerer, at den hurtigste og mest effektive måde, at identificere non-adherence på, er gennem korte spørgeskemaer, som udfyldes af patienterne fx i venteværelset før en kontrol (5). Spørgsmålet er blot, om vi kan stole på patienternes selv-rapporterede adherence. Flere studier har vist, at non-adherente patienter har en tendens til at overrapportere deres brug af farmakologisk eller non-farmakologisk behandling (6,9,14,18,30,31). Flere studier tyder på, at de sundhedsprofessionelle i deres subjektive vurdering, tilsvarende patienterne, har en tendens til at overrapportere patienternes adherence

(4,14). Phillips et al viste i et studie med 24 læger og 288 patienter, at når graden af adherence blev estimeret af de behandlende læger, viste det sig udelukkende korrekt i 10-40 % af tilfældene (32).

Spørgsmålet er, hvordan patienter i risiko for non-adherence/non-persistence så kan identificeres. Flere studier har forsøgt at finde specifikke karakteristika, deres resultater er imidlertid meget forskellige. I et studie af Ringbæk et al blev patienternes karakteristika undersøgt i forhold til at finde mulige prædiktorer for adherence til LTOT. Resultaterne viste ingen relation mellem adherence og karakteristika som fx køn, alder, rygestatus og iltflow (18). I modsætning hertil fandt Turner et al, i et studie af 985 KOL patienters langvarige hjemmebehandling med nebulisator, det muligt, at forudsige patienternes adherence ud fra en analyse af socio-demografiske-, fysiske- samt livskvalitets data (30). Et 6 måneders cohortestudie af Huestch et al undersøgte mulige prædiktorer for adherence til inhalationsmedicin. Studiet, som inkluderede 2730 KOL patienter fandt, at den bedste prædiktor for adherence var tidligere adherence til samme medicinske behandling. Imidlertid viste studiet også, at adherence til et præparat ikke giver indikationer for adherence til andre behandlinger. Socio-demografiske data og fysiske data som fx sygdomsgrad, co-morbiditeter, var generelt dårlige indikatorer for adherence (33).

Med sundhedsvæsenets demografiske udfordringer taget i betragtning er non-adherence og non-persistence et stort samfundsøkonomisk problem, som ikke forventes at blive mindre de kommende årtier. Derfor er det nødvendigt, at sundhedsprofessionelle bliver bedre til at identificere kroniske patienter i risiko for non-adherence/non-persistence, således de sikres det mest optimale behandlingstilbud. Litteraturstudier viser stor diversitet i anvendelse af forskellige begreber og metoder til at beskrive og identificere adherence. Der hersker derfor fortsat stor usikkerhed omkring, hvordan adherence og persistence kan beskrives og forudsiges, hvilket bliver omdrejningspunktet for dette projekt.

3. Problemformulering

Det er vanskeligt at identificere, hvilke patienter der bliver adherente og persistente til behandling. Formålet med dette projekt er at skabe viden om, hvordan et ideelt studiedesign kan bidrage til at forudsige patienters adherence og persistence gennem en evaluering af deres anvendelse af medicinsk teknologi. Derfor undersøges, hvordan det er muligt at kvantificere adherence og persistence i et eksisterende klinisk studie, og hvorvidt det er muligt at forudsige adherence og persistence ud fra forsøgspersoners baseline data.

Resultaterne fra undersøgelsen giver indsigt i, hvilke parametre der skal inkluderes i et ideelt studiedesign, når der skal evalueres på adherence og persistence. Følgende problemformulering undersøges:

Hvordan kan adherence og persistence kvantificeres ud fra datamateriale fra et eksisterende klinisk studie, og hvorvidt kan adherence og persistence forudsiges ud fra forsøgspersonernes baseline data?

4. Projektets datagrundlag

I afsnittet præsenteres kort det studie af medicinsk teknologi, som bibringer data til dette projekt. Efterfølgende beskrives teknologien, dens anvendelsesområde samt modenhed.

4.1 Effekt af medicinsk teknologi til behandling af KOL

I et nyere 12 måneders RCT studie med 200 KOL patienter i LTOT blev det vist, at tilkoblingen af varmfugtete high-flow nasal canula (HFNC) som komplementær behandling til den vanlige LTOT i hjemmet reducerede antallet af exacerbationer signifikant, sammenlignet med de patienter i kontrolgruppen som udelukkende fortsatte i LTOT. Ligeledes medvirkede behandlingen til en signifikant reduktion af antallet af hospitalsindlæggelser. Studiet viste, at effekten korrelerer med behandlingstiden, dvs. i hvor mange måneder behandlingen fortsatte. (34) Dette understreger betydningen af patienternes adherence og ikke mindst persistence, da behandlingen ikke virker, medmindre patienterne anvender den. Non-persistence kan influere på den forventede økonomisk gevinst i form af fx færre indlæggelser. I studiet blev 100 patienter allokeret til HFNC behandling og fik i tillæg til deres iltapparat installeret et Airvo apparat i hjemmet. Den rekommanderede anvendelse var 8 timer/døgn, der blev anbefalet natlig anvendelse.

4.2 Beskrivelse af teknologien HFNC

High-flow nasal cannula (HFNC) er den overordnede betegnelse for behandlingen, som består af to komponenter - high-flow og vanddampsmættet luft. Behandlingen leveres til patienten ved hjælp af et Airvo apparat samt en nasal optiflow iltbrille, som begge er udviklet og distribueres af Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand. Der findes på nuværende tidspunkt ikke et konkurrerende apparat på markedet.



Billede 1: Airvo apparat samt optiflow nasal iltbrille

Airvoen er CE mærket som medicinsk udstyr i klasse IIa (35,36), og er en udvikling af de tidligere fugtere på markedet. En af de afgørende forskelle ved Airvoen er muligheden for at blande medicinsk ilt med atmosfærisk luft (21% oxygen). Udviklingen har øget behandlingsmulighederne for de respirationsinsufficiente KOL patienter, som har risiko for kuldioxidophobning ved selv lave iltflow med medicinsk ilt (96-98% oxygen). Den nye egenskab muliggør ydermere, at patienter kan behandles med high-flow i eget hjem, da Airvoen kan levere flow op til 60 L/min. Ved tidligere behandling med varmfugter i hjemmet har det maksimale flow været 15 L/min, som er max kapacitet for det medicinske iltudstyr i hjemmet.

4.2.1 Tekniske egenskaber

Airvoen er en befugter med justerbare flowindstillinger (10-60 L/min), der sigter mod at levere fuldt mættede åndedræts-gasser på 37 grader, hvilket giver en luftfugtighed på 100 %. Apparatet trækker atmosfærisk luft ind fra rummet ved hjælp af en lille motor. Til apparatet kan desuden tilsluttes medicinsk ilt, hvilket giver mulighed for at behandle med forskellige iltkoncentrationer. Dette betyder, at KOL patienter kan behandles med et større iltflow uden risiko for øget ophobning af kuldioxid, da mængden af oxygen der tilføres, kan reguleres. Den blandede ilt (atmosfærisk luft + tilført medicinsk ilt) føres igennem et fugtekammer, som er fyldt med sterilt vand, således luften fugtes og opvarmes. Airvoen styrer fugtigheden, der trænger ind i den opvarmede patientslange til en temperatur på 37 grader. For at sikre samme fugtighed leveres til patienten, styres temperaturen af en spiralformet opvarmningsledning i respirationsslangen. Ilten, som leveres til patienten, er 37 grader og 100% mættet med fugt. (35)

Airvo varmfugteren kan altså give patienterne mulighed for high-flow mixet iltbehandling, som er 100 % mættet med fugt. HFNC kan i dag tilbydes i Region Nordjylland til den respirationsinsufficiente KOL patient i eget hjem med følgende formål (37):

- Respiratorisk støtte – forebygge at patienten udtrættes respiratorisk
- Reduktion af respirationsfrekvens
- Optimere udluftningen af CO₂
- Opretholdelse af den mucociliære transport i luftvejene

4.2.2 Teknologiens formål og anvendelsesområde

Airvoens anvendelse som medicinsk udstyr kan placeres indenfor flere formål. Teknologien kan være *forebyggende*, da den kan medvirke til at hindre luftvejsinfektioner og dermed exacerbationer af KOL. Den kan anvendes som *behandling*, da den søger at lindre patienternes gener i form af udtørrede slimhinder, sejt slim og ubehag. Endelig kan teknologien anvendes *rehabiliterende*, da den søger at forbedre helbredet og livskvaliteten ved patienter med funktionstab som fx nedsat aktivitet grundet åndenød. (38)

4.2.3 Teknologiens modenhed og udbredelse

Teknologien har været under afprøvning i den fireårige periode studiet foregik. Teknologien vurderes efter HFNC studiet resultater at være moden til implementering i klinisk praksis. Der er imidlertid ikke truffet endelig beslutning i regionen om fuld implementering af behandlingen. Der er derfor ikke etableret nogen fast praksis for behandlingen, som endnu ikke kan kategoriseres som en standard behandling, der anvendes generelt i sundhedsvæsenet. (38) Der er aktuelt ca. 70 patienter i hjemmebehandling med HFNC i Region Nordjylland, hvoraf en stor del er patienter fra HFNC studiet.

5. Metode

Projektets metode er todelt. Den første del beskriver litteratursøgningen, som gennem problemanalysen har bevæget sig fra en initierende undren til afdækning af problemområdet ved en systematisk søgning. Den næste del beskriver, hvilket studiedesign, metoder og analyser som anvendes til besvarelsen af projektets problemformulering.

5.1 Metode del 1: Systematisk litteratursøgning

Der blev indledningsvis foretaget en inspirationssøgning på citationsdatabaser som Google Scholar og Web of Science. Denne søgning skabte overblik indenfor området og inspirerede til emneord (thesaurus) og synonymer, som skulle anvendes videre i den systematiske søgning i videnskabelige databaser.

Der er først søgt i Pubmed, som er den største amerikanske database med medicinsk og sundhedsteknologisk litteratur. Herefter er der søgt i den europæiske pendant Embase, som desuden henviser til flere samfundsmedicinske områder og farmakologisk litteratur end Pubmed (39). Som tredje database er der søgt i den sundhedsfaglige database Cinahl, som dækker områder indenfor biomedicin, sygepleje mfl. (34). Ved søgning i den tredje database fremkom kun fire relevante artikler, hvoraf tre var fremkommet ved søgning i de tidligere databaser, hvorfor antallet af databaser vurderes tilstrækkelig. Der er dog søgt i Cochrane Library for at afdække, om der fandtes relevante reviews på området.

I den systematiske søgning er der anvendt bloksøgning bestående af tre blokke: Adherence begreber, patientgruppe og metode. Bloksøgningen i pubmed ses i tabel 2. Den boolske operator "AND" anvendes for at indskrænke søgningen til de tre overordnede emner, mens "OR" anvendes til at udvide antallet af referencer ved at inkludere flere synonymer i søgningen (40). For at indskrænke søgningen og begrænse antallet af referencer er "Patient Compliance" og "Compliance" i Pubmed søgningen valgt som hovedemner (major topics) (41,42) De resterende bloksøgninger fremstilles i bilag 1.

	AND		
	Adherence begreber	Patientgruppe	Metode
OR	Patient Compliance [Major topic]	Chronic Obstructive Pulmonary disease [MeSH]	Prediction
	Compliance [Major topic]	COPD	Predict*
	Medication adherence [MeSH]		Monitoring*
	Treatment Refusal [MeSH]		Patient Characteristic*
	Patient dropouts [MeSH]		
	Treatment adherence and compliance [MeSH]		
	Non-adherence/non adherence		
	Treatment persistence		
	Treatment discontinuation		
	Treatment compliance		
	Adherence		
	Concordance		
	Non-compliance/ non compliance		

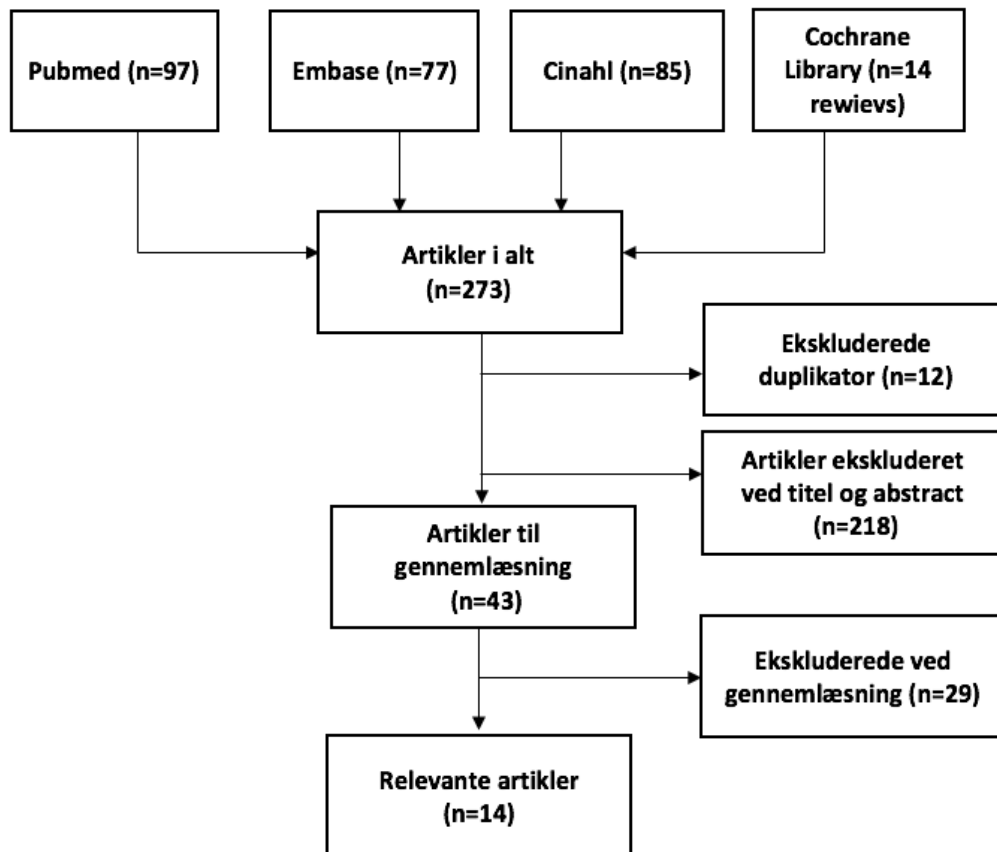
Tabel 2: Bloksøgning i Pubmed. Det er angivet, hvilke MeSH termer der er søgt på. Alle MeSH termer er også søgt som fritext.

Den kritiske gennemgang af litteratur er foregået ved i første omgang at fjerne dubletter. Herefter er ikke-relevante artikler frasorteret ud fra titel og abstracts. De resterende artikler er gennemlæst og vurderet ift. relevans og kvalitet. Artikler, som udelukkende omhandler følgende temaer, er ekskluderet ved gennemlæsning:

- Rygestop
- Rehabilitering/træning
- Inhalationsteknik
- Ikke lungesygge

- Børn
- Telemedicin

I figur 2 ses et flowchart over udvælgelsen af relevante artikler fra den systematiske søgning.



Figur 2: Flowchart som viser udvælgelsen af relevante artikler fra den systematiske litteratursøgning.

For de udvalgte artikler er der anvendt et artikel matrix som arbejdsredskab med det formål at systematisere de udvalgte artiklers evidens, metode og relevans for projektet. (se uddrag i bilag 1).

Undervejs i projektet er der lavet supplerende litteratursøgninger på specifikke emner fx "cut-point" for adherence samt definitioner og taksonomier for adherence. I disse søgninger er der søgt mere bredt, hvorfor der ikke er søgt specifikt på KOL patienter. Bloksøgningernes fund er desuden brugt sideløbende som udgangspunkt for kædesøgning af artiklernes referencer, hvor igennem der er fundet flere relevante artikler, som også er inkluderet og gennemgået i artikelmatrix.

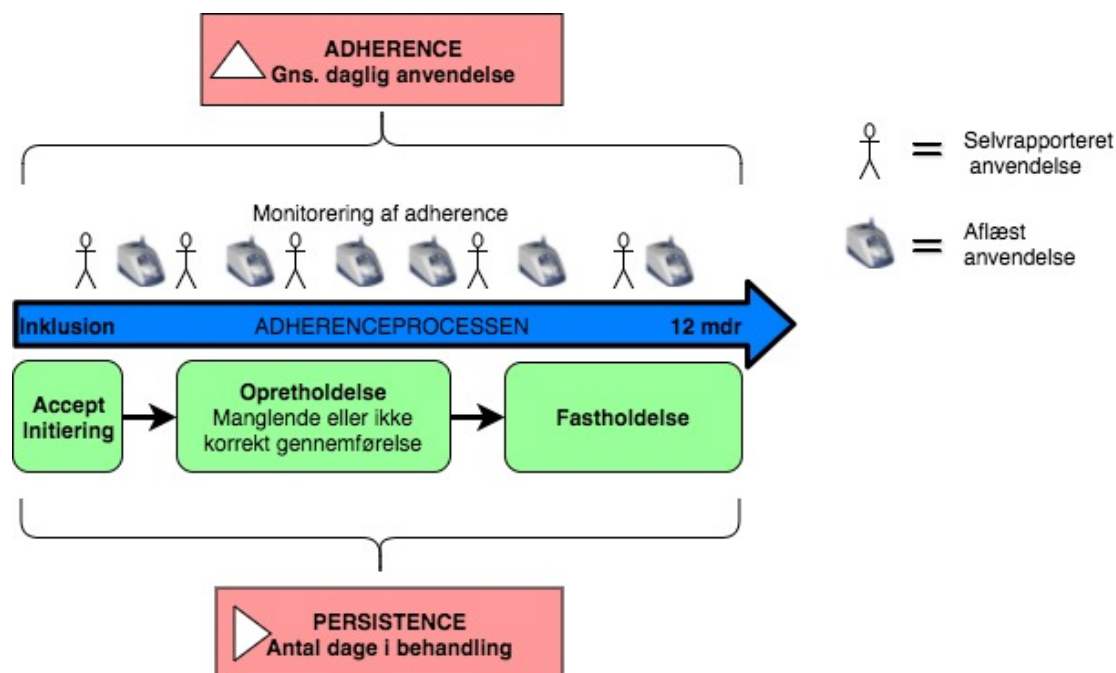
5.2 Metodedel 2: Metoder til besvarelse af projektets problemformulering

I dette afsnit beskrives studiets design samt metoder for dataindsamling og databearbejdning.

5.2.1 Studiedesign

For at kunne besvare problemformuleringen anvendes et retrospektivt studiedesign. Evalueringen vil bestå i en systematisk retrospektiv kvantitativ vurdering af patienters anvendelse af medicinsk teknologi under et års studie. Der tages i projektet udgangspunkt i det empirisk-analytiske evalueringsparadigme, som bygger på en positivistisk tilgang (27). Evalueringen tager udgangspunkt i den beskrivende og den forklarende forskningstype, hvis primære fokus er at redegøre for de to aspekter af adherence-processen samt finde sammenhænge mellem variable (43).

Figur 3 illustrerer adherence-processen. I projektet er tidsrammen for processen lig med HFNC studiets varighed på 12 måneder. Initieringsfasen starter derfor ved inklusion i studiet og ca. en måned frem. Fasen er kendetegnet ved tilvænning og accept af til den nye behandling, hvilket kan forløbe meget forskelligt for patienterne. I opretholdelsesfasen er patienterne kommet i gang og har måske vænnet sig til behandlingen. Det handler nu om at opretholde den aftalte daglige/natlige anvendelse, hvilket fortsat kræver støtte og vejledning. Fastholdelsesfasen begynder iflg. modeller om adfærdsændringer efter ca. 6 måneders fast behandling. (4,9) Persistence illustreres i figuren som en tidmæssig variabel, der løber fra behandlingsstart til eventuel afbrydelse af behandlingen, hvilket kan finde sted i alle processens faser. Adherence er et estimat af den gennemsnitlige daglige anvendelse gennem studiet.



Figur 3: I figuren illustreres adherence-processens faser og hvordan adherence og persistence belyser forskellige aspekter af processen. Desuden vises, hvilke monitoreringsmetoder, der er anvendt gennem studiet for at indsamle viden om patienternes anvendelse af HFNC.

5.2.2 Dataindsamling

Med det formål at indhente viden om, hvordan et ideelt studiedesign kan bidrage til at forudsige patienters adherence og persistence gennem en evaluering af deres anvendelse af medicinsk teknologi, anvendes i projektet data indsamlet under HFNC studiet i perioden fra marts 2012 - juni 2016. Patienter inkluderet i studiet opfyldte følgende inklusionskriterier (44):

- Diagnosticeret med svær/meget svær KOL (45)
- Kronisk respirationsinsuffICIENT gennem min. 3 mdr. og i fast iltterapi (LTOT) med tilskud på min. 1 liter ilt/minut i min. 16. timer per døgn
- Forstår og accepterer såvel mundtlig som skriftlig information på dansk
- Kan efter instruktion håndtere Airvo varmemefugter

Eksklusionskriterier var malign sygdom, terminal sygdom fraset KOL, ustabil psykiatrisk lidelse samt hjemmebehandling med non-invasiv ventilation (NIV). Ændret rygestatus i studieperioden medførte desuden eksklusion. (44) Der anvendes i projektet udelukkende data på de 100 patienter, som var allokeret til interventionsgruppen – HFNC.

5.2.2.1 Baseline karakteristika

Baseline karakteristika består af data, som er indsamlet af projektsygeplejersken ved det inkluderende besøg i ambulatoriet. Der anvendes både kvantitative og kvalitative data i form af numeriske, ordinale og kategoriske data. De kategoriske data indeholder udelukkende binære variable. Følgende variable for baseline karakteristika inkluderes i analysen:

- Køn (mand/kvinde)
- Alder (år)
- Rygestatus (Ex-ryger, ryger)
- Antal pakkeår (Antal cigaretter dagligt x antal år/20)
- Samlivsstatus (Samboende/bor alene)
- BMI (kg/m^2)
- Gangdistance (6MWD i meter)
- Lungefunktion (FEV1%)
- Dyspnoe score (mMRC)
- Livskvalitetsscore (Saint George Respiratory Questionnaire – total score)

- Iltbehandling (Iltflow l/min)
- Arteriepunktur (Vanligt ilt flow)
 - Ilt saturation (SaO_2)
 - pH
 - pCO_2 (kPa)
 - pO_2 (kPa)
- Antal exacerbationer 1 år før inklusion
- Antal indlæggelser 1 år før inklusion
- Antal indlæggelsesdage 1 år før inklusion

5.2.2.2 Adherence data

Adherence er, som tidligere beskrevet, et udtryk for, i hvilken udstrækning patienterne følger den aftalte behandling i forhold til rekommanderet dagligt forbrug på gennemsnitlig 8 timer/døgn. I HFNC studiet er der anvendt både subjektive og objektive metoder til at opsamle data omkring patienternes adherence.

Subjektiv monitorering

Ved hvert ambulante besøg (0, 6 og 12 mdr.) samt ved telefoninterviews efter 1, 3 og 9 måneder blev der indsamlet data ved subjektiv rapportering om anvendelse fra patienterne. Patienternes besvarelse byggede udelukkende på hukommelse, da der ikke blev udfyldt dagbog/logbog over dagligt forbrug. For hver kontakt blev den gennemsnitlige anvendelse i timer/døgn registreret.

Objektiv monitorering

Den objektive metode bestod i en indirekte afdækning ved aflæsning af antallet af anvendte timer på apparaturet. Denne aflæsning er foretaget af iltkonsulenterne fra iltfirmaet ca. hver 2 måned. På apparaturet er det udelukkende muligt at aflæse det totale antal af timer, som apparatet har været tændt. Variablen for aflæst forbrug, som beskriver den totale gennemsnitlige anvendelse per døgn, er beregnet ved at dele det totale timeforbrug med antallet af dage, patienten har været i behandlingen. I projektet anvendes udelukkende de aflæste data, da disse vurderes mest præcise til estimering af gennemsnitligt dagligt forbrug (28,46).

Den kontinuerte variabel for gennemsnitlig adherence anvendes til fastsættelse af grænseværdien for adherence. I de fleste medicinske studier anvendes en MPR (Medication Possession Ratio) $> 80\%$ som grænseværdi for adherence. Værdien indikerer, at patienten har indløst recepter svarende til, at de har medicin til rådighed i minimum 80% af de observerede dage (10,47). I projektet fastsættes grænseværdien

for adherence ligeledes ved > 80 % anvendelse, men i henhold til den rekommanderet anvendelse på 8 timer. I analyserne anvendes den binære variable for adherence.

5.2.2.3 Persistence data

Patienternes persistence er et udtryk for deres evne til at fastholde behandlingen, og kan defineres som tiden fra patienterne opstarter med HFNC, til de afbryder behandlingen.

Objektiv monitorering

I studiet blev der foretaget en direkte afdækning af persistence ved registrering af datoen for opstart- og afbrydelse af behandlingen. Denne monitorering blev foretaget af iltkonsulenterne og projektsygeplejersken i et samarbejde og udmønter sig i en kontinuert variabel af antallet af dage, som patienterne har anvendt behandlingen. Alle dage fra start til slut betragtes som aktive dage, da mindre pauser fx pga. indlæggelse ikke betragtes som afbrydelse af behandlingen. I de statistiske analyser af persistence anvendes en binær variabel for persistence, hvor patienterne klassificeres som persistent/non-persistent. Grænseværdien sættes ved gennemført studie, dvs. udelukkende patienter, som fortsatte behandlingen gennem hele studiet, betragtes som persistente.

5.2.3 Databearbejdning

Alle kvalitative data kvantificeres for at kunne udføre statistiske test. Dvs. at kategoriske data som køn, boligstatus og rygestatus m.fl. i datasættet antager numeriske værdier fx 0,1,2. Det samme gør sig gældende for de binære variable for adherence og persistence. Den deskriptive statistik og statistiske analyser udføres i SPSS version 25 og i EXCEL.

Databearbejdningen opdeles i to afsnit bestående af deskriptiv statistik og analytisk statistik.

5.2.3.1 Deskriptiv statistik

På baggrund af datamaterialet laves først deskriptive analyser for at karakterisere data. Allerførst vurderes om de numeriske variablerne er normalfordelte, da dette er afgørende for, hvilke hypotesetest der kan udføres. Fordelingen vurderes ud fra histogram og Q-Q plot, skævhed og kurtosis samt gennemsnit og medianværdier. (48,49) Normalfordelte numeriske variable præsenteres som gennemsnit og standarddeviation (SD), mens de ikke-normalfordelte numeriske variable samt ordinale data præsenteres som median og interkvartil (IQR). De kategoriske variable præsenteres som frekvens (procentvis). Manglende data ("missing values") håndteres ved at ekskludere patienter fra "analyse til analyse". Dvs. alle værdier for den enkelte variabel medtages. (50) I præsentationen af data angives, hvor stort et sample, der beskriver den enkelte variabel.

5.2.3.2 Binære variable for adherence og persistence

Ud fra de beskrevne grænseværdier inddeles de 100 patienter i to grupper for henholdsvis graden af adherence og persistence. Der anvendes forskellige plot af data for at beskrive fordelingen og give et overblik over data.

- Patienterne klassificeres som adherente/non-adherente
Grænseværdien for adherence sættes ud fra de 8 timer, som var den rekommanderede anvendelsestid. Der var i studiet ingen restriktioner ift. maximal anvendelse, da behandlingen ikke er behæftet med bivirkninger for patienterne. Derfor vil et forbrug, som overstiger det rekommanderede, ikke betragtes som non-adherence. Patienter med anvendelse på > 80 % betegnes som adherente, hvilket i HFNC studiet svarer til en grænseværdi på gennemsnitlig 6,4 timer/døgn.
- Patienterne klassificeres som persistente/non-persistente ud fra en grænseværdi på 12 måneder, hvilket svarer til studiet længde.

5.2.3.3 Statistisk analyse - hypotesetest

For at teste for forskel mellem gruppernes baseline karakteristika anvendes independent t-test for normalfordelte numeriske variable, Man Whitney U test for ikke normalfordelte numeriske og ordinale variable, mens der for kategoriske variable anvendes Chi-square test. Signifikansniveauet sættes til $\alpha = 0.05$, hvorfor en P-værdi < 0.05 vil indikere signifikant forskel mellem de sammenlignede grupper.

Independent T-test

I SPSS udføres en independent (Two-sample) tosidet t-test, for at teste for signifikant forskel mellem gennemsnittet af gruppernes baseline data. Independent t-test vælges, da grupperne er uafhængige, dvs. at patienterne enten befinder sig i fx gruppen af adherente eller non-adherente. Den binære variabel for adherence eller persistence er testens afhængige variabel mens gennemsnitsværdier for gruppernes baseline karakteristika er de uafhængige variable. Null-hypotesen antager at grupperne har identiske baseline variable. Så for at afvise H_0 testes for, om der for nogle baseline variable findes signifikante forskelle. (50,51)

Mann-Whitney U-test

Man Whitney U-test er en ikke-parametrisk test, som ikke fordrer at data er normalfordelte. Testen anvendes derfor på de numeriske data, som iflg. histogram mm. ikke er normalfordelte samt den ordinale variabel for mMRC. I modsætning til t-testen sammenligner testen gruppernes data på en rangordnet skala. I stedet for at sammenligne gennemsnitsværdier analyseres forskellen mellem medianen i de to grupper. For at kunne

sammenligne grupperes medianer, kræver det at fordelingen af gruppernes data har samme form. Dette testes ved histogram. (52,53)

Chi-square test

Chi-square test (χ^2 -test) er en ikke-parametrisk test, som kan anvendes til at sammenligne ordinale og nominale data. Testen anvendes i projektet til at sammenligne de kategoriske variabler. Null hypotesen er altid, at der ikke er nogen forskel mellem de to grupper. Testen anvender en krydstabel til at analysere data og leder efter forskelle mellem de observerede værdier og de forventede værdier i de forskellige kategorier (54).

5.3 Etiske overvejelser

Der anvendes data indhentet i et tidligere randomiseret studie, hvor patienterne før inklusion har givet samtykke til deltagelse og dermed indsamling og bearbejdning af de i projektet anvendte data i henhold til Helsinki-deklarationen. Data anvendt i dette projekt anvendes i anonymiseret form, hvorfor patient identificering ikke er mulig. HFNC studiet er godkendt af Nordjyllands etiske komite (N-20110057), Datatilsynet (2008-58-0028) og er registreret i ClinicalTrial.gov (NCT02731872).

6. Resultater

Resultatafsnittet indledes med deskriptiv statistik om studiepopulationen. Herefter beskrives fordelingen af adherence og persistence ratio og afslutningsvis præsenteres resultaterne af de statistiske test.

6.1 Deskriptiv statistik

I projektet er data på 100 KOL patienter behandlet med HFNC inkluderet, fordelt på 56 kvinder og 44 mænd med en gennemsnits alder på 71 år rangerende fra 47 – 83 år. I tabel 3 fremstilles baseline variable for studiepopulationen. Antallet af manglende værdier svarer kun til 1.44 % af det totale datasæt. Størstedelen af de manglende værdier findes i samlivsstatus, hvor 13 % mangler og ved 6 minutters gangtest (6MWD) hvor 9 % mangler. De numeriske data er vurderet ift. normalfordeling (Se bilag 2). Som det fremgår af tabel 3, fordeler de 18 baseline variable sig på tre kategoriske variable, en ordinal variabel, fem normalfordelte og ni ikke-normalfordelte numeriske variable.

Baseline variable	Resultat	n
Alder (år)	71.0 ± 8.2 [°]	100
Køn (Antal kvinder)	56 [†]	100
Samlivsstatus (Bor alene/samboende)	39/61 [†]	87
Rygestatus (Ex- ryger/ryger)	86/14 [†]	100
Pakkeår	41.7 ± 17.9 [°]	100
BMI (kg/m ²)	23.5 (6.28) [*]	100
6MWD (meter)	265 (126) [*]	91
SGRQ total score	63.1 ± 14.5 [°]	97
FEV1 (%)	27.5 (17) [*]	100
mMRC	4 (1) [*]	100
Ittflow (L/min)	1.5 (1) [*]	100
SaO ₂ (%)	95.2 (3.7) [*]	100
pH	7.41 ± 0.04 [°]	99
pCO ₂ (kPa)	6.22 (1.61) [*]	100
pO ₂ (kPa)	9.9 ± 1.8 [°]	100
Antal indlæggelser 1 år før inklusion	1 (2) [*]	100
Antal indl. dage 1 år før inklusion	2.5 (12) [*]	100
Exacerbationer 1 år før inklusion	2 (3) [*]	100

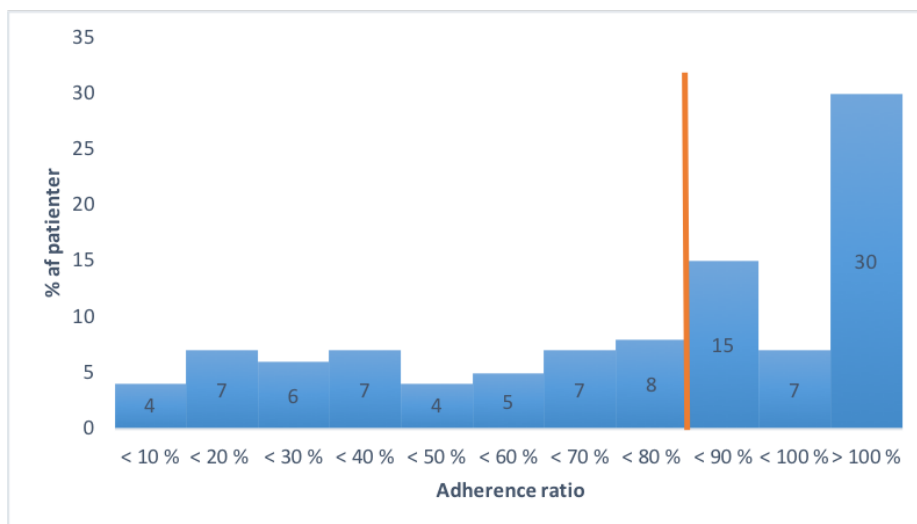
Tabel 3: Studiepopulationens baseline variable. [°]normalfordelte numeriske variable præsenteres med gennemsnit ± SD, ^{*} ikke-normalfordelte variable præsenteres i median (interkvartil) [†] kategoriske variable fremstilles i % i relation til antallet af patienter, som fremstilles i kolonne n.

6.1.1 Adherence og non-adherence

Den gennemsnitlige anvendelse af HFNC var 6.10 ± 3.2 timer/døgn. Der er stor variation i den gennemsnitlige adherence fra 0,12 - 13,08 timer/døgn, hvilket svarer til en adherence ratio fra 1,5% helt op til 163,5%.

I figur 4 illustreres fordelingen af patienternes adherence ratio. Den fastsatte grænseværdi på 80 %, svarende til gennemsnitlig anvendelse på 6.4 timer/døgn, indikeres ved den orange streg. Af figuren fremgår, at 52 % af patienterne er adherente mens 48% vurderes non-adherente til behandlingen. De non-adherente har en gennemsnitlig anvendelse/døgn på 3.4 timer ± 1.95, mens de adherente har en gennemsnitlig anvendelse/døgn på 8.6 timer ± 1.76.

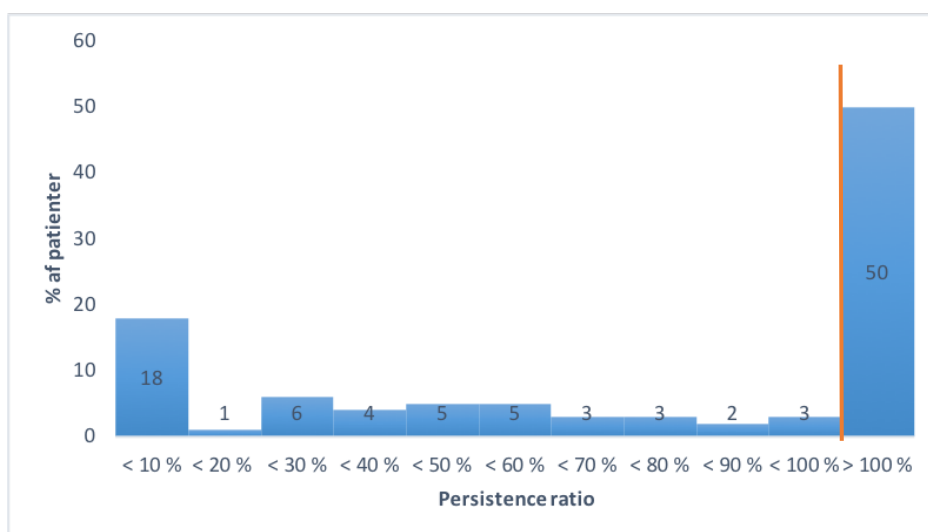
Af figuren fremgår, at der er en jævn fordeling af patienter (mellem 4-8%) som ligger på en adherence ratio mellem 0-80 %. Hele 30 % af patienterne anvender desuden HFNC mere end de anbefalede 8 timer/døgn.



Figur 4: Viser hvordan patienterne fordeler sig ift. adherence ratio. Den orange streg indikerer grænseværdien for adherence, ved en adherence ratio på 80 % svarende til 6.4 timers gennemsnitlig anvendelse/døgn.

6.1.2 Persistence og non-persistence

Det gennemsnitlige antal dage i behandling var 247 ± 141 dage. Der ses maximal variation i antallet af dage, som HFNC anvendes, da det rangerer fra 1 dag til 365 dage. I figur 3 illustreres fordelingen af persistence ratio. Som det fremgår meget tydeligt af figuren, ses at hele 18 % har en persistence ratio < 10 %, hvilket svarer til at 18 patienter stopper med at anvende HFNC indenfor de første 36 dage. I alt stopper 50 % af patienterne med at anvende HFNC inden studiet afsluttes, hvorfor de klassificeres som non-persistente. Der ses en klar tendens til et højere frafald indenfor de første 6 måneder af studiet, hvor 34/50 (68%) af de non-persistente stopper behandlingen.



Figur 5: Viser hvordan patienterne fordeler sig ift. persistence ratio. Den orange streg indikerer grænseværdien ved studiets afslutning, hvor 50 % stadig anvendte behandlingen.

6.2 Statistisk analyse - hypotesetest

Resultatet af de tre hypotesetest præsenteres i tabel 2. Normalfordelte numeriske variable præsenteres som gennemsnit og standarddeviation (SD), mens de ikke-normalfordelte numeriske og ordinale variable præsenteres som median (interkvartil). De kategoriske variable præsenteres og som frekvens (procentvis). Signifikansniveauet er sat til $\alpha = 0.05$.

Baseline variable	Adherente n = 52	Non-adherente n=48	P-værdi	Persistente n = 50	Non-persistente n=50	P-værdi
Alder (år)	71.3 ± 8.1	70.6 ± 8.4	0.670 ^o	69.9 ± 7.8	72.0 ± 8.5	0.193 ^o
Køn (% kvinder)	56	56	0.961 [†]	62	50	0.227 [†]
Samlivsstatus	34/66 [47]	45/55 [40]	0.297 [†]	44/56 [34]	33/67 [53]	0.289 [†]
Rygestatus (ex-ryger/ryger)	88/12	83/17	0.460 [†]	86/14	86/14	1.000 [†]
Pakkeår	40.4 ± 16.8	43.1 ± 19.0	0.455 ^o	40.2 ± 15.9	43.1 ± 19.7	0.418 ^o
BMI (kg/m ²)	24.0 (6.45)	23.2 (6.28)	0.920 [*]	24.2 (8.85)	23.0 (5.28)	0.430 [*]
6MWD (meter)	273.0 (92) [47]	227.5(157)[44]	0.266 [*]	270 (124) [48]	253 (133) [43]	0.713 [*]
SGRQ total score	62.9±14.8 [52]	63.3±14.4 [45]	0.888 ^o	64.1±16.0 [49]	62.1±13.0 [48]	0.503 ^o
FEV1 (%)	28.0 (16)	26.5 (15)	0.624 [*]	26 (14)	29 (18)	0.184 [*]
mMRC	4.0 (1)	3.5 (1)	0.952 [*]	4.0 (1)	3.5 (1)	0.997 [*]
Ilftflow (L/min)	1.25 (1)	1.5 (1)	0.423 [*]	1.5 (1)	1.5 (1)	0.180 [*]
SaO ₂ (%)	95.1 (3.8)	95.5 (3.8)	0.717 [*]	95.8 (3.0)	94.7 (4.2)	0.142 [*]
pH	7.41 ± 0.04	7.40 ± 0.04	0.128 ^o	7.41 ± 0.03	7.41 ± 0.04	0.618 ^o
pCO ₂ (kPa)	5.90 (1.49)	6.44 (1.90)	0.069 [*]	6.26 (1.55)	6.09 (2.06)	0.565 [*]
pO ₂ (kPa)	9.8 ± 1.7	9.9 ± 1.9	0.728 ^o	10.1 ± 1.6	9.6 ± 1.9	0.178 ^o
Antal indlæggelser 1 år før	1 (2)	1 (2)	0.811 [*]	1 (1)	1 (2)	0.607 [*]
Antal indl. dage 1 år før	2 (13)	3 (11)	0.811 [*]	2 (13)	3 (11)	0.925 [*]
Exacerbationer 1 år før	3 (5.0)	2 (2.4)	0.673 [*]	2.0 (3.3)	2.5 (3.1)	0.807 [*]

Tabel 4: I tabellen angives gennemsnitsværdier ± SD, median (interkvartil) samt procentvis fordeling for hhv. adherente og non-adherente. P-værdien er udregnet ved hhv. ^oIndependent t-test, ^{*} Man Whitney U test og [†] χ^2 -test. [n] angives for variable hvor et mindre antal indgår.

Som det fremgår af tabellen, kan der ikke påvises signifikant forskel mellem hverken adherente/non-adherente eller persistente/non-persistente patienters baseline data. Det er altså ikke muligt at forudsige graden af adherence og persistence alene ud fra de data, som indsamles ved inklusion i studiet.

7. Syntese

Formålet med projektet var at skabe viden om, hvordan et ideelt studiedesign kan bidrage til at forudsige patienters adherence og persistence gennem en evaluering af deres anvendelse af medicinsk teknologi. Dette blev undersøgt gennem kvantificering af adherence og persistence i et eksisterende studie og efterfølgende statistiske test til at finde frem til eventuelle forskelle mellem grupperne. Resultaterne viser, at patienterne ud fra baseline karakteristika som fx rygestatus, sygdomshistorik og demografiske data ligner hinanden ved inklusion i studiet. De indsamlede baseline karakteristika kan derfor ikke stå alene om at forudsige, hvilke patienter der bliver eller har potentiale til at være adherente eller persistente til behandling med den medicinske teknologi. I det følgende diskuteres de anvendte metoder til klassificering og monitorering samt det ideelle studiedesign for fremtidige studier af adherence og persistence i forhold til eksisterende litteratur.

7.1 Kvantificering af adherence og persistence

I projektet er adherence og persistence kvantificeret som binære variable ud fra en fastsat grænseværdi. I dette studie ses en adherence rate på 52% og en persistence rate på 50%. Resultaterne er sammenstemmende med fx studier af adherence til LTOT, hvor der i to reviews præsenteres adherence rater mellem 44-70% (20,55). Sammenligningen af projektets adherence rate med andre studier er imidlertid udfordret af, at der i studier af fx medicinsk adherence og adherence til LTOT er anvendt forskellige metoder til fastsættelse af grænseværdien, samtidig med at der er benyttet forskellige monitoreringsmetoder til indsamlingen af adherence data. Begge parametre kan påvirke udfaldet af, hvor mange patienter som kan klassificeres som adherente. Fordele og begrænsninger ved metoderne diskuteres nærmere i de næste afsnit.

7.1.1 Fastsættelse af grænseværdi

Af den systematiske litteraturgennemgang fremkommer der overordnet to metoder til fastsættelse af grænseværdien for adherence. Den ene metode, som primært anvendes i medicinalstudier, tager udgangspunkt i en 80 % opfyldelse af den aftalte behandling. Fordelen ved denne metode er, at den tager højde for de usikkerheder, der fx kan være ved monitoreringen og beregningen af adherence. Samtidig med at der ikke kan forventes 100 % opfyldelse. I projektet beregnes adherence ved det totale antal timer HFNC er anvendt delt med antallet af dage i behandling. En usikkerhed i denne beregning er, at der ikke tages højde for, om behandlingen anvendes dagligt, da eventuelle pauser ikke er dokumenteret. En mere præcis angivelse af antallet af dage i behandling ville måske have resulteret i en højere adherence ratio, men ved at sætte en grænseværdi for adherence til HFNC ved 80% kompenseres for denne usikkerhed.

Den anden metode, som er anvendt i de fleste studier af adherence til LTOT, fastsætter grænseværdien ud fra evidens om behandlingseffekt, som indikerer, at LTOT skal anvendes minimum 15 timer/døgn. (17,18,20,55). Denne metode rummer dog visse begrænsninger. I et studie af Ringbæk et al fremstilles 65 % af patienterne som adherente til LTOT, da de anvendte ilten min. 15 timer/døgn, men der rapporteres ikke om, hvad den lægelige ordination var (18). Metoden er udfordret af det faktum, at ordinationen af iltbehandling kan variere fra fx 15-24 timer/døgn. Dvs. ved at fastsætte en grænse på 15 timer, svarer det måske ikke til den ordinerede behandling, hvilket kan medvirke til at skabe forvirring omkring, hvad det er som evalueres på. Et andet eksempel ses i et ofte citeret studie af Pepin et al, hvor 45 % af patienterne blev klassificeres som effektive brugere i forhold til anvendelse > 15 timer/døgn. Klassificeringen blev også her foretaget uden at inddrage data om den reelt ordineret behandling. Til sammenligning fremstilles kort i studiet, at kun 23 % af patienterne anvendte LTOT som ordineret (+/- 1 time), hvilket giver et noget andet billede af adherence raten. Eksemplerne viser problematikken i udelukkende at anvende den kliniske effekt som grænseværdi, da den reelt set ikke inddrager adherence aspektet, som er patienternes evne til at følge den aftalte behandling. Metoden rummer heller ikke mulighed for, at patienterne ordineres forskellig behandling.

Fordelen ved konsekvent at anvende en grænseværdi på 80 % er, at det er nemmere at sammenligne adherence mellem studier af forskellige patienter og behandlinger. Den fastsatte grænseværdi har imidlertid været diskuteret, på baggrund af uvished omkring at 80 % er tilstrækkelig til at opnå effekt af den medicinske behandling. I et retrospektiv kohortestudie af medicinsk adherence blandt fem kroniske sygdomme fandt Karve et al, at det optimale skæringspunkt for MPR varierede mellem 63-89% i relation til at forudsige hospitalsindlæggelser, og konkluderer på baggrund heraf at 80 % er anvendelig som grænseværdi (56) .

I projektet er grænseværdien fastsat ud fra to arbitrære mål. For det første findes der ikke evidens for, at 8 timers dagligt brug af HFNC giver større effekt. Dernæst anvendes en 80 % grænse, som er valideret til anvendelse indenfor medicinal forskning. Der findes ved litteraturgennemgang ingen evidens for en fastsættelse af 80 % grænseværdi for behandling med medicinsk teknologi til KOL patienter. De beskrevne fordele ved en 80 % grænseværdi vurderes imidlertid overfør bare til dette projekt, da metoden netop tager hensyn til forskellige usikkerheder ved monitorering og klassificering. Det er måske derfor mere relevant at diskutere usikkerheden ved fastsættelsen af de rekommanderede 8 timer. Forskellen er, at HFNC studiet har anticeret effektgrænsen, som i modsætning er videnskabelig eftervist i forbindelse medicinsk behandling og LTOT.

7.1.2 Klassificering af adherente og persistente patienter

En begrænsning ved at kvantificere adherence i binære variable ud fra det totale antal anvendte timer er, at adherence-processen er en dynamisk proces, som udvikler sig over tid og i samspil med omverden (4). Adherence er ikke nødvendigvis et spørgsmål om enten/eller. Anvendelsen af den medicinske teknologi ændrer sig måske igennem behandlingsperioden, hvorfor den enkelte patient ikke er adherent i hele processen (57,58). Ændringer kan skyldes påvirkning fra flere faktorer som fx interaktionen med de sundhedsprofessionelle, oplevet effekt eller måske i modsat fald oplevede bivirkninger (14,17). I et studie af adherence til LTOT angav 50 % af patienterne, at de ændrede deres anvendelse efter den initierende fase. De 63% reducerede deres anvendelse, hvilket de primært forklarede ud fra manglende effekt, mens de 37%, som øgede antallet af timer, angav oplevet effekt eller forværring af tilstand som primære årsager. (17)

En sammenfattende evaluering, som estimerer anvendelsen over en samlet tidsperiode skildrer ikke tendenser til ændringer i anvendelsen gennem de forskellige faser i adherence-processen, og giver dermed et mere usikkert estimat af patienternes adherence (21). Dette kunne pege på, at en løbende monitorering af patienters anvendelse kunne bidrage med viden om den dynamiske proces. En løbende evaluering giver også mulighed for at interagere undervejs i processen, fx når det observeres, at en patients anvendelse af teknologien falder.

I modsætning til adherence er det nemmere at klassificere patienter som enten persistente eller non-persistente, da de enten fortsætter eller stopper med behandlingen. Persistence er samtidig en tidmæssig variabel angivet i dage, hvilket giver mulighed for at evaluere på persistence gennem adherence-processen. I de deskriptive analyser af persistence fremgik tydeligt, at det største frafald 18/50 (36%) sker indenfor den første måned af studiet, hvilket kan relateres til den initierende opstartsfase af adherence-processen. Samme billede var kendetegnende i et studie af Jung et al, hvor 40 % af patienterne stoppede behandlingen indenfor den første måned (23). Denne viden kan anvendes i organisering og planlægning af nye studier eller implementeringsprojekter. Dette underbygges af fund fra et studie af Barber et al., som undersøgte opstart af ny medicinsk behandling for kronisk sygdom blandt 258 ældre. Studiet viste at 5 % var non-persistente efter 10 dage og samtidig blev 8 % vurderet fuldstændig non-adherente. Ud af de resterende patienter oplevede 66% problemer relateret til deres nye behandling, hvilket drejede sig om bivirkninger, bekymringer og praktiske aspekter, hvorfor de indikerede behov for mere information (59).

Af projektets resultater fremgik desuden at 68% af de non-persistente stopper med behandlingen indenfor de første 6 måneder af studiet. Dette fund kan iflg. Bosworth, forklares ud fra modeller om adfærdsændringer.

Patienterne befinder sig i de første 6 måneder i en handlingsfase, hvor de har brug for større guidning for ikke at bryde med deres adfærdsændringer, mens de er mere persistente efter 6 måneders behandling (4).

Ved den anvendte metode til kvantificering opnås ikke indsigt i, hvordan patienternes adherence ratio udvikles gennem studiet, hvilket måske kunne have medvirket til forudsigelser om non-adherence og non-persistence. Dernæst er de to begreber i projektet analyseret separat, hvilket ikke giver viden og indsigt i en eventuel sammenhæng imellem de to parametre af adherence-processen. Turner et al fandt i et studie af 985 KOL patienters brug af nebulisator behandling i hjemmet, at flere non-adherente stoppede med behandlingen. Således var 77 % af de non-persistente klassificeret som non-adherente (30).

7.2 Monitoreringsmetoder

Fundamentet for evaluering af teknologianvendelse bygger på tilgængeligheden og kvaliteten af monitoreringsdata. En begrænsning ved at udføre retrospektive analyser er, at de udføres på allerede indsamlede data.

Kvantificeringen af adherence tog i projektet alene udgangspunkt i de objektive monitoreringsdata. Dette valg begrundes med, at den objektive monitorering som udgangspunkt antages mere præcis og pålidelig end den subjektive (28,29,46). For det første vurderedes det, at den subjektive monitorering var behæftet med "recall-bias", da patienterne udelukkende rapporterede brug ud fra hukommelse. For det andet viser flere studier en tendens til at non-adherente patienter overrapporterer adherence (6,9,14,18,30,31), hvilket kan skyldes et ønske om at tilfredsstille de sundhedsprofessionelle og frygten for eventuelle konsekvenser af ikke at følge aftalen om anvendelse (2,60). Valget om udelukkende at anvende objektive data kan dog diskuteres, da de objektive data i projektet også var begrænset af flere usikkerheder og mangler.

Den objektive aflæsning af timer på apparatet var i studiet planlagt til hver 2. måned. Ved gennemgang af data blev det imidlertid tydeligt, at der manglede en del data i denne aflæsning. Ved nogle patienter var der udelukkende registreret to målinger. Manglende dataindsamling kan både dække over forglemmelser fra iltkonsulenterne side samt manglende eller forkert registrering af timer eller fejl i overleveringen af data til den projektansvarlige. De manglende data forringer kvaliteten og begrænser kvantificeringen af adherence i projektet. Den manglende dataindsamling kan måske forklares ud fra et organisatorisk, planlægningsmæssigt perspektiv og understreger vigtigheden i, at detaljer og ansvarsfordeling i forhold til dataindsamling i studiet præciseres nøjagtigt i studieprotokollen, hvilket ikke var tilfældet i HFNC studieprotokollen (44). En anden væsentlig pointe er, hvor og hvordan indsamlede data registreres.

En anden ulempe ved alene at anvende objektive data er, at der udelukkende opnås viden om graden af adherence og ikke om de bagvedliggende årsager til, at patienter er non-adherente (28,58). Der kan ligge både tilsigtede og utilsigtede årsager til grund for non-adherence og non-persistence. De utilsigtede årsager handler primært om forglemmelser og forvekslinger mens de tilsigtede handler mere om manglende motivation og manglende forståelse. (9,28) Hvor den objektive og kvantitative evaluering af data kan hjælpe til at identificere non-adherence vil en mere kvalitativ tilgang, som inkluderer subjektiv monitorering kunne supplere med viden som er mere handlingsanvisende. WHO anbefaler derfor også, at der anvendes flere metoder til monitorering af adherence, da de har hver deres styrker og svagheder (2). For at øge kvaliteten og værdien af den subjektive monitorering kræves imidlertid, at der ikke alene spørges indtil antal timer behandlingen anvendes, men også søges afdækket hvilke tilsigtede eller utilsigtede årsager, som eventuelt influerer på patienternes anvendelse. Der findes flere spørgeskemaer omhandlende forskellige aspekter af patient adherence, som kunne kvalificere den subjektive monitorering. Der er fx udviklet spørgeskemaer, som søger at afdække henholdsvis patienternes holdning til behandlingen og deres viden om deres sygdom (31,61) Spørgeskemaerne er imidlertid udviklet og valideret til identificering af medicinsk adherence, hvorfor en modificering ville være nødvendig, før de kunne anvendes til identificering af adherence til behandling med medicinsk teknologi.

Beslutningen om alene at anvende objektive data var medvirkende til at kvantificeringen af adherence blev mere upræcis og ikke gav indblik i ændringer i adherence ratio gennem adherence-processens faser. I projektet kunne de subjektive data indsamlet telefonisk og ved ambulant kontakt måske have givet indsigt i patienternes adherence ratio gennem projektet. Ved at fastsætte grænseværdien på 80 % er der desuden taget højde for eventuelle bias i forhold til anvendelse af forskellige monitoreringsmetoder.

Ønsket om en mere præcis afdækning af aktuelle dage behandlingen anvendes samt dag-dag variationer kunne imødekommes gennem elektronisk monitorering, som er blevet en mere udbredt monitoreringsmetode. Således er det i dag fx muligt at fjernmonitorere anvendelsen af hjemme NIV-behandling via en onlineapplikation (62). En fordel ved elektronisk monitorering er minimering af recall-bias og fejl i dataindsamling. Samtidig opnås den bedste detektering af dag til dag variationer, hvilket kan hjælpe de sundhedsprofessionelle til at forudsige og identificere non-adherence og non-persistence. (29) Iflg. Kronish et al forbedrede læger med adgang til elektroniske monitoreringsdata om patienternes adherence deres håndtering af non-adherence (29). Elektronisk monitorering kan endda virke motiverende på patienter (28), hvilket måske kan forklares ved Hawthorne effekten, som betyder, at mennesker, som ved de observeres, tenderer til at præstere bedre (4,61).

Det etiske aspekt ved elektronisk monitorering kan imidlertid diskuteres. På den ene side kan argumenteres for den værdi det giver de sundhedsprofessionelle, som ved adgang til mere præcise data om adherence og persistence med udgangspunkt i en populationsbaseret tilgang bliver i stand til at målrette indsatsen til den enkelte patient. På den anden side kan en kontinuerlig elektronisk monitorering og den viden den giver sundhedspersonalet medvirke til etiske komplikationer. (63) Dette handler fx om, hvad denne viden om patienternes adherence anvendes til. Bekymringen kan være, at adfærdsdata i form af viden om patienters teknologi anvendelse i fremtiden kunne få betydning for prioriteringer i sundhedsvæsenet, således at patienter med den højeste adherence ratio får lov at fortsætte i behandlingen, fordi det er her den største effekt og økonomiske gevinst opnås.

Sundhedsvæsenet skal være effektivt og samtidig behandle flest patienter indenfor deres givne budgetter, det handler om at finde det optimale behandlingstilbud til den enkelte patient. Dette kan medføre spørgsmål om målet for den kliniske praksis, hvor en lavere adherence ratio måske må accepteres, hvis det betyder, at patienterne bliver mere persistente. Det er vigtigt at være opmærksom på, at de sundhedsprofessionelle ikke udvikler sig fra at give gode råd og rekommandationer for behandling, til at de stiller krav om efterlevelse af behandlingen. (63) Dette kunne signalere tilbagevenden til compliance begrebet, hvor patienten ikke var aktiv medspiller men skulle efterleve lægens ordination.

7.3 Det ideelle studiedesign til fremtidige studier af adherence og persistence

Projektets resultater indikerer, at hvis problemet med at identificere og forudsige adherence og persistence skal løses, må der inddrages flere metoder og perspektiver i evalueringen. Den retrospektive analyse af adherence og persistence var i projektet begrænset af recall-bias og manglende data, hvilket var bestemmende for kvantificeringen af adherence og persistence.

Når der planlægges studier eller implementering af nye teknologier, bør der altid inkluderes overvejelser om, hvordan adherence og persistence bedst analyseres og monitoreres. Ideelt set kunne evalueringen af teknologi anvendelse foregå løbende i et prospektivt studie, hvor en udførlig studieprotokol kunne medvirke til at sikre systematisk indsamling af data. Når flere parter indgår i dataindsamlingen, er det desuden afgørende at få klart defineret, hvornår, hvordan og af hvem data opsamles. Denne ansvarsfordeling skal beskrives i protokollen, samtidig med at der med fordel kan udarbejdes standard procedurer (SOP) for de enkelte opgaver.

Studiedesignet bør inkludere anvendelse af både subjektive og objektive monitoreringsmetoder for at opnå et bredere perspektiv på problemet. Det er ikke tilstrækkeligt alene at tage udgangspunkt i den beskrivende og

forklarende forskningstype, da det ikke giver forståelse for de bagvedliggende årsager til non-adherence og non-persistence. I initieringsfasen er det fx nødvendigt at indhente viden om, hvad der ligger til grund for at patienten måske har svært ved at acceptere behandlingen. Den forstående forskningstype giver grundlag for løsningsforslag og dermed optimering af adherence og persistence. Studiedesignet kunne derfor med fordel bestå i et mixet metodadesign, som inddrager både kvantitative og kvalitative metoder. I de følgende afsnit beskrives eksempler på relevante analyser og efterfølgende de ideelle monitoreringsmetoder.

7.3.1 Relevante analyser

I det ideelle studiedesign vurderes anvendelsen af en grænseværdi på 80 % hensigtsmæssig til klassificering af adherente/non-adherente patienter. For det første fordi der tages højde for usikkerheder, og dernæst fordi det giver mulighed for at sammenligne adherence mellem patienter og studier. Klassificeringen kunne dog med fordel udføres i de forskellige faser af adherence-processen for at få indblik i studiepopulationens adherence rate gennem studiet. En sådan analyse kunne give indblik i, hvor i adherence-processen der generelt bør fokuseres og interveneres.

Inddeling i binære variable og viden omkring studiepopulationens adherence rate er imidlertid ikke tilstrækkelig til at identificere risici for non-adherence hos den enkelte patient. Set ud fra en populationsbaseret tilgang, er det vigtigt at afdække patienternes individuelle adherence mønster gennem studiet. Adherence-processen er dynamisk og påvirkes af omverden, hvorfor barrierer og udfordringer ved behandlingen også varierer gennem de forskellige faser. I studiedesignet er det derfor nødvendigt at inddrage forskellige analyser og metoder, som kan afdække relationer og sammenhænge mellem flere aspekter og i forskellige faser af adherence-processen.

Eksempler på relevante analyser kunne være:

- En kvalitativ analyse af patienternes holdning til teknologien på baggrund af kvalitativt interviewmateriale med det formål at identificere mulige barrierer og dermed risici for non-adherence. Analysen udføres mest ideelt i den initierende fase, hvor patienterne er ved at tilvænne sig den nye teknologi og kunne måske gentages igen i opretholdelsesfasen for at identificere nye barrierer og problemer. Der kunne også udføres interview af non-persistente patienter.

- En analyse af associationen mellem adherence og persistence. Dette kunne fx ske gennem:
 - Korrelationsanalyse mellem de to kontinuerte variable for adherence og persistence
 - En sammenligning af frafaldskurver for hhv. adherente og non-adherente patienter (Kaplan Meier analyse)
 - Analyse af patienters adherence mønster op til de afbryder behandlingen og bliver non-persistente med henblik på at afdække om faldende adherence ratio kan hjælpe til at forudsige persistence.
- En analyse af associationen mellem adherence og den kliniske effekt på fx exacerbationer og hospitalsindlæggelser med henblik på at finde et mere klinisk funderet udgangspunkt for den rekommanderede anvendelse af teknologien, når den eventuelt efterfølgende skal implementeres i klinisk praksis

For at kunne evaluere på teknologi anvendelse er de tilgængelige data afgørende. Det er derfor vigtigt i studiedesignet at afdække, hvilke monitoreringsmetoder der ideelt set giver det bedste udgangspunkt for de planlagte analyser.

7.3.2 Ideelle monitoreringsmetoder

Subjektiv monitorering

Ved opsamlingen af selvrapporterede data vil det være ideelt at anvende spørgeskemaer eller dagbogskort for at minimere risikoen for recall-bias. Der er udviklet flere validerede spørgeskemaer om medicinsk adherence. Disse vurderes dog ikke direkte anvendelige til at afdække adherence til anvendelsen af medicinsk teknologi, men kunne inspirere til udviklingen af mere målrettede spørgsmål til teknologi anvendelse. Forskellen på medicinsk adherence og adherence til medicinsk teknologi ligger både i den tidsmæssige forskel og det tekniske aspekt af behandlingen. Der er fx forskel på at skulle tage en tablet 1-3 gange om dagen og at skulle anvende en behandling som fx HFNC 8 timer i døgnnet. Samtidig kan der være udfordringer med teknologiens brugervenlighed. Indenfor analyser af teknologi anvendelse fokuseres derfor ofte på brugernes accept af teknologi. TAM-modellen (Technology Acceptance Model) kan anvendes til at forudsige noget om patienters accept af teknologi. Hjørnестenen i modellen er, at brugernes holdning til teknologien påvirkes af, hvordan de opfatter teknologiens brugervenlighed og anvendelighed (64). Disse to begreber kunne med fordel inkluderes i den subjektive monitorering igennem spørgeskema eller semistrukturerede interviews.

Objektive monitoreringer

Det mest præcise billede af patienternes adherence og persistence kunne formentlig opnås gennem kontinuerlig elektronisk monitorering fx gennem en online-applikation. Denne metode ville fx give den bedste indsigt i dag-dag variationer samt afdække perioder uden brug. Samtidig ville problemet med manglende data minimeres til eventuelle tekniske problemer med at overføre data. Det er imidlertid vigtigt at diskutere, hvordan den indsamlede viden skal anvendes og følges op. Skal patienterne kontaktes, så snart de ikke anvender teknologien som aftalt, eller følges der op på bestemte ugedage, som det fx ses ved telemonitorering af KOL patienter i Region Nordjylland. Alle disse overvejelser skal drøftes, således der kan udformes standardprocedurer for håndteringen af de forskellige opgaver i studiet.

Desuden er det vigtigt at beskrive de etiske overvejelser ved brug af elektronisk monitorering. I protokollen og i deltagerinformationen skal formålet beskrives, og det kan fx uddybes, at aflæsningen ikke har til sigte at sanktionere eller seponere behandlingen uden tilsagn fra patienten. Patienterne skal desuden give informeret samtykke til både opsamling og anvendelse af de elektroniske data (63).

Hvis teknologien ikke giver mulighed for elektronisk monitorering, må der fokuseres på at optimere den manuelle aflæsning af apparaturet. Dette kunne fx være at sikre ensartet aflæsning og ikke mindst sikre registreringen af data. Igen er det afgørende, at der udarbejdes en SOP, som detaljeret beskriver proceduren for aflæsning og registrering. Registreringen af data kunne med fordel foregå i et elektronisk dataopsamlingssystem som fx REDCap. Dette kunne minimere fejl ved fx dobbeltregistreringer samt give de projektansvarlige mulighed for løbende evalueringer af data. REDCap giver både mulighed for indtastning i database samt indtastning af svar i spørgeskema, hvilket kunne anvendes i forbindelse med den subjektive monitorering. I systemet kan der inviteres eksterne brugere, hvilket ville muliggøre, at fx iltkonsulenter, hjemmesygeplejersker eller andre samarbejdspartnere kunne indtaste oplysninger. (65,66)

8. Konklusion

I dette projekt blev det undersøgt, hvordan det er muligt at kvantificere adherence og persistence i et eksisterende klinisk studie, og hvorvidt det er muligt at forudsige adherence og persistence til behandling med medicinsk teknologi ud fra forsøgspersoners baseline data. Følgende problemformulering søges besvaret:

Hvordan kan adherence og persistence kvantificeres ud fra datamateriale fra et eksisterende klinisk studie, og hvorvidt kan adherence og persistence forudsiges ud fra forsøgspersonernes baseline data?

I projektet blev adherence og persistence kvantificeres ud fra fastsatte grænseværdier og dermed opdelt i binære variable for adherence/non-adherence samt persistence/non-persistence. Resultaterne viste, at 52 % kunne klassificeres som adherente, mens 50 % var persistente til behandlingen gennem hele studiet. Kvantificeringen i subgrupper for adherence og persistence muliggjorde analyser af forskelle mellem forsøgspersonernes baseline data.

På baggrund af projektets resultater kan det konkluderes, at det ikke er muligt alene ud fra patienters baseline data at forudsige deres adherence og persistence til behandling. Projektets resultater indikerer, at et fremtidigt studiedesign bør inddrage flere monitoreringsmetoder og perspektiver i evalueringen af teknologi anvendelse, hvis risikoen for non-adherence og non-persistence skal identificeres og forudsiges.

9. Perspektivering

Projektets resultater bidrager med viden om, at forudsigelser om adherence og persistence til behandling med medicinsk teknologi ikke skal søges i patienternes baseline data. Projektets resultater har derimod sat fokus på vigtigheden i, at der i planlægningen af fremtidige studier inkluderes overvejelser om, hvordan der indsamles data og evalueres på patienternes adherence og persistence til behandlingen. Mange studier og evalueringer af adherence og persistence foregår retrospektivt. At udføre retrospektive analyser af adherence er i sig selv ikke problematisk, problemet er, hvis de tilgængelige data ikke kan belyse adherence problematikken tilstrækkeligt. Fremtidige studier kunne

derfor med fordel fokusere på, hvilke monitoreringsmetoder som giver de bedste forudsigelser om adherence og persistence.

Da de faktorer, som influerer på adherence, er forskellige, alt efter om non-adherence er relateret til at initiere eller opretholde behandlingen, ville det være relevant i et pilotstudie af afdække de barrierer og udfordringer, som patienterne oplever i de forskellige faser af adherence-processen. Dette kunne fx ske gennem individuelle eller fokusgruppe interviews samt ved test af de tilgængelige adherence spørgeskemaer. Denne viden kunne bidrage til udviklingen af et spørgeskema, som kunne være mere målrettet til at identificere risici for non-adherence/non-persistence til behandlingen med medicinsk teknologi. Spørgeskemaet kunne efterfølgende pilottestes og eventuelt vurderes op imod objektive monitorerings data.

For at afdække det meget komplekse adherence begreb kunne fremtidige studier have mange andre fokusområder. Der kunne fx fokuseres på:

- Follow-up studie fx et år efter endt studie: Kan vi bruge viden om adherence i et studie til at forudsige adherence i klinisk praksis?
- Interventionsstudie: Har elektronisk monitorering og ad hoc kontakt med sundhedspersonale betydning for adherence ratio og persistence set ift. en kontrolgruppe?

Referencer

1. Danske Regioner. Sundhed for alle. Vision for et bæredygtigt sundhedsvæsen. 2017.
2. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Vol. 2, WHO. 2003.
3. Van Boven JFM, Chavannes NH, Van Der Molen T, Rutten-Van Mölken MPMH, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: A systematic review. *Respir Med*. 2014;108(1):103–13.
4. Bosworth H. Improving patient treatment adherence : A clinician's guide. Bosworth H, editor. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. Springer; 2010. 160 p.
5. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, Catapano GA, Contini P, Mattei A, et al. COPD: Adherence to therapy. Vol. 9, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. BioMed Central; 2014. p. 60.
6. Luga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35–44.
7. Saha Y, Singal R. Predicting Patient Adherence : Why and How. *Cognizant 20-20 insights*. 2013;(september):1–5.
8. Blackstock FC, Wallack RZ, Nici L, Lareau SC. Why don't our patients with chronic obstructive pulmonary disease listen to us? the enigma of nonadherence. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):317–23.
9. Dam P, Herborg H, Rossing C, Thomsen D. Compliance og concordance Uddannelseshæfte til programmet "Sikker og effektiv medicinbrug" Version. 2007.
10. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res*. 2013;11(2):54–65.
11. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. *Glob Obstr Lung Dis* [Internet]. 2018; <http://www.goldcopd.org>. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf
12. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL. Kbh.; 2017.
13. WHO. Burden of COPD [Internet]. [cited 2018 Mar 4]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
14. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008;63(9):831–8.
15. Sundhedsdatastyrelsen. Borgere med KOL – kontaktforgbrug i sundheds- væsenet og medicinforbrug. 2016;(November).
16. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009;64(11):939–43.
17. Pépin J-L. Long-term Oxygen Therapy at Home. *CHEST J*. 1996;109(5):1144.
18. Ringbæk T, Lange P, Viskum K. Compliance with LTOT and consumption of mobile oxygen. *Respir Med*. 1999;93(5):333–7.
19. Peckham ' DG, Mcgibbon " K, Tonkinson J, Plimbley+ G, Pantin C. Improvement in patient compliance with long-term oxygen therapy following formal assessment with training. *Respir Med RESPIR MED*. 1998;92(92):1203–6.
20. Katsenos S, Constantopoulos SH. Long-term oxygen therapy in COPD: Factors affecting and ways of improving patient compliance. *Pulm Med*. 2011;2011.
21. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
22. Halpern R, Agarwal S, Dembek C, Borton L, Lopez-Bresnahan M. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:73–84.
23. Jung E, Pickard AS, Salmon JW, Bartle B, Lee TA. Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(4):525–34.
24. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications

- for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2007;14(1):25–9.
25. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, Viscoli CM, Kernan WN. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trials*. 2014;11(2):195–204.
 26. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal* [Internet]. 2008;11(1):44–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>
 27. Olsen L, Rieper O. Evalueringsbegrebet, modeller og paradigmer. *Håndb i Eval - Metod til dokumentere og Vurder proces og Eff af offentlige indsatser*. 2004;180.
 28. George J, Kong DC, Stewart K. Adherence to disease management programs in patients with COPD. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2007;2(3):253–62.
 29. Kronish IM, Moise N, McGinn T, Quan Y, Chaplin W, Gallagher BD, et al. An Electronic Adherence Measurement Intervention to Reduce Clinical Inertia in the Treatment of Uncontrolled Hypertension: The MATCH Cluster Randomized Clinical Trial. *J Gen Intern Med*. 2016;31(11):1294–300.
 30. Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N, Stevens P, Abeles R, et al. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. *Chest*. 1995;108(2):394–400.
 31. Farmer KC. Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074–90.
 32. Phillips LA, Leventhal EA, Leventhal H. Factors associated with the accuracy of physicians' predictions of patient adherence. *Patient Educ Couns*. 2011;85(3):461–7.
 33. Huetsch JC, Au DH. Predictors of Adherence to Inhaled Medications. *J Gen Intern Med*. 2013;28(6):759–759.
 34. Storgaard LH, Hockey H, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched nasal high flow treatment in COPD with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2018;13:1195–205.
 35. Fisher & Paykel Healthcare. AIRVO 2 User Manual.
 36. Lægemeddelstyrelsen. CE-mærkning [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Available from: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udstyr/ce-maerkning>
 37. Storgaard L. High-flow behandling med Airvo varmfugter – I eget hjem [Internet]. [cited 2018 Apr 12]. Available from: <https://pri.rn.dk/Sider/24003.aspx>
 38. Sundhedsstyrelsen. Metodehåndbog for Medicinsk teknologivurdering. 2007.
 39. Bibliotekerne ved UCSjælland. Kom godt i gang med Embase [Internet]. [cited 2018 May 5]. Available from: https://biblioteket.ucs.dk/sites/default/files/soegning_i_embase_hjemmeside_1.pdf
 40. Jensen MF, Mantzen P. Litteratursøgning - eller "at finde en nål i en høstak." In: *Evidensbaseret medicin*. 4th ed. Kbh.: Gad; 2014. p. 233 sider, illustreret.
 41. Wallin J, Lange B. Litteratursøgning. In: *Sundhedsvidenskabelig forskning*. 5th ed. Kbh.: F.A.D.L.; 1999. p. 674 sider, illustreret.
 42. Christense LN, Christensen H, Skrubbeltrang C. Medline på internettet. En introduktion til PubMed. 2006.
 43. Launsø L, Rieper O, Olsen f. 1963 L. Forskning om og med mennesker : forskningstyper og forskningsmetoder i samfundsforskning. 6th ed. Kbh.: Nyt Nordisk Forlag; 2011. 250 sider, illustreret.
 44. Schantz Laursen B, Storgaard L, Weinriech U. Effekt af highflow-iltbehandling med Airvo varmfugter til respirationsinsufficiente patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse. 2011.
 45. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–65.
 46. Lam WY, Fresco P, Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview, Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int BioMed Res Int* [Internet]. 2015;2015, 2015:e217047. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/217047/abs/>, <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/217047/abs/%5Cnhttp://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/217047.pdf%5Cnhttp://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/217047/#B1>

47. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Heal.* 2007;10(1):3–12.
48. Stjernholm Madsen B. Normalfordelingen. In: *Statistik for ikke-statistikere*. 3rd ed. Frederiksberg: Samfundslitteratur; 2017. p. 264 sider, illustreret.
49. Zar JH. The Normal Distribution. In: *Biostatistical analysis*. 5. ed. (Sc. Upper Saddle River, N.J.: Pearson; 2016.
50. Yeager K. LibGuides: SPSS Tutorials: Independent Samples t Test. [cited 2018 Apr 24]; Available from: <https://libguides.library.kent.edu/SPSS/IndependentTTest>
51. SPSS. SPSS Independent Samples T Test - Simple Tutorial [Internet]. [cited 2018 Apr 25]. Available from: <https://www.spss-tutorials.com/spss-independent-samples-t-test/>
52. Zar JH. Two-Sample Hypotheses. In: *Biostatistical analysis*. 5. ed. Upper Saddle River, N.J.: Pearson; 2016.
53. Lærd Statistics. Mann-Whitney U Test using SPSS Statistics [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/mann-whitney-u-test-using-spss-statistics.php>
54. Yeager K. LibGuides: SPSS Tutorials: Chi-Square Test of Independence. [cited 2018 Apr 25]; Available from: <https://libguides.library.kent.edu/SPSS/ChiSquare>
55. Cullen DL. Long term oxygen therapy adherence and COPD: what we don't know. *Chron Respir Dis.* 2006;3(4):217–22.
56. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2303–10.
57. Gérard R. The Mental Mechanisms of Patient Adherence to Long-Term Therapies : Mind and Care. 2015.
58. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. *Rep Natl Co-ord Cent NHS Serv Deliv Organ R D.* 2005;1–331.
59. Barber N, Parsons J, Clifford S, Darracott R, Horne R. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Heal Care.* 2004;13(3):172–5.
60. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555–67.
61. Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernández J, Vidal-España F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Leiva-Fernández F. Is it possible to diagnose the therapeutic adherence of patients with COPD in clinical practice? A cohort study. *BMC Pulm Med.* 2011;11(1):6.
62. Gai L. Opstart af og behandling med Lumis (hjemme-NIV) [Internet]. [cited 2018 May 16]. Available from: <https://pri.rn.dk/Sider/27876.aspx>
63. Lykkeskov A, Andreassen M. Beskyttelse af privatlivet - etiske aspekter [Internet]. 2018 [cited 2018 May 22]. p. 30–8. Available from: <http://www.etiskraad.dk/etiske-temaer/sundhedsdata/undervisning-til-gymnasieskolen/wearables/beskyttelse-af-privatlivet>
64. Holden RJ, Karsh B-T. The Technology Acceptance Model: Its past and its future in health care. *J Biomed Inform.* 2010;43(1):159–72.
65. Kristiansen MB. Introduktion til REDCap. Odense; 2014.
66. Region Nordjylland. REDCap [Internet]. 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://www.aalborguh.rn.dk/forskning/faa-stoette-til-din-forskning/epidemiologi-og-biostatistik/redcap>

Bilag 1: Litteratursøgning

Efter bloksøgning i Pubmed blev der foretaget bloksøgning i Embase og Cinahl. Først blev det afdækket, hvilke emneord (Emtrees og Cinahl Headings) som var mest dækkende i de enkelte databaser. Nedenfor ses bloksøgningerne som bestod af de samme tre blokke.

Søgning i Embase

	AND		
	Adherence begreber	Patientgruppe	Metode
OR	Medication Compliance [Emtree/Mj]	Chronic Obstructive Pulmonary disease [Emtree]	Prediction [Emtree]
	Persistence	COPD	Predict*
	Adherence	Chronic Obstructive Pulmonary disease	Monitoring [Emtree]
	Treatment Refusal [Emtree]		Patient Characteristic*
	Patient dropouts		
	concordance		

Tabel 5: Bloksøgningen i Embase gav 77 artikler

Søgning i Cinahl

	AND		
	Adherence begreber	Patientgruppe	Metode
OR	Medication Compliance [MH]	Cronic Obstructive Pulmonary disease (MH)	Prediction
	Patient compliance [MM]	Lung Diseases, Obstructive (MH)	Monitoring and evaluation
	Patient adherence	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Patient characteristics
	Adherence/non-adherence	COPD	Predict*
	Adherence to treatment		
	Treatment adherence		
	Persistence		
	Treatment refusal (MH)		
	Discontinuation of treatment		
	Compliance		

Tabel 6: Bloksøgningen i Cinahl gav 85 artikler.

I Cochrane Library blev der søgt på MeSH termer for adherence, compliance og persistence i kombination med "Chronic diseases". Søgningen gav 14 reviews, hvoraf ingen blev vurderet relevante for projektet.

Artikelmatrix

Der er anvendt artikelmatrix som redskab til at skabe overblik over relevante artikler fundet ved både den systematiske søgning og den sideløbende kædesøgning. Et uddrag af artikelmatrix ses i nedenstående tabel

Artikelmatrix						
Forfatter + titel	Journal + Årst	Studiedesign	Antal deltagere	Formål	Resultater/ fund	Anvendelighed i projekt
Rolnick et al	Clinical Medicine & Research, 2013	Retrospektiv dataanalyse	Database med over 750.000 patienter blev alle over 18 år med en af de 8 sygdomme inkluderet i studiet n= 31.636	The objective of the study was to assess patient characteristics associated with medication adherence across eight diseases	Ser på adherence rate for de forskellige sygdomme. Astma og COPD har kun adherencerate på 33 %	Anvender MPR 80% til at definere adherenc/non-adherence
Sanduzzi, a. et al COPD: adherence to therapy	Multiciplinær Medicine, 2014	Review af 50 artikler + Survey	.		Anvender spørgeskemaer til at evaluere på patientenes adherence: Moriskys adherence scale	Den mest alvorlige konsekvens af non-adherence er en øget risiko for et ringere klinisk outcome, forringet livskvalitet samt øgede sundhedsudgifter. Det er afgørende at vi bliver i stand til at identificere de patienter som er non-adherent
Turner, J et al Predictors of Patient Adherence to Long-term Home Nebulizer Therapy for COPD*	Chest, 1995		985 patienter med moderat til svær KOL	At identificere de patienter som var adherent til behandling med nebulisator	Ud fra brug af nebulisator blev de inddelt i to grupper: Adherent og non-adherent. Fandt at flere non-adherente patienter droppede ud af studiet	Ser på om det er muligt at forudsige noget om adherence ved at se på baseline data Non- adherent patients overrapporterer brug af nebulizer
Van Boven, Job et al Clinical and economic impact of non- adherence in COPD: A systematic review Job	Respiratory Medicine, 2014	Review	Har inkluderet 12 artikler i deres review: 7 beskriver adherence relation til kliniske outcome 2 mortalitet 3 Udgifter 4 Qol	Gennem litt. Belyse betydningen af non-adherence for kliniske og økonomiske outcome	Klar sammenhæng mellem adherence og klinisk og økonomisk outcome Non-adherente patienter øget indlæggelse og mortalitet samt faldende livskvalitet og arbejdsevne	Adherence i studier afspejler ikke "real-life" adherence Anvendte primært 80% som grænseværdi Et studie anvendte median anvendelse - beskrives som en ukonventionel metode!!!! Alle inkluderede restrospektive studier inkluderede min 186 patienter. Fleste mange tusinde Rekommenderer at effekten af forskellige levels af adherence måles i et prospektivt klinisk studie
						De fleste studier bygger på recept data. Usikkerhed ved om patienter har taget medicinen Målrrette interventioner til non-adherente De seneste studier viser at det er nødvendigt at fokusere på både adherence og persistence

Tabel 7: Uddrag af artikelmatrix

Bilag 2: Test af normalfordeling

Til vurdering af de forskellige variablers fordeling anvendes histogram plot samt de to mål skævhed og kurtosis, som kan anvendes til at kontrollere om data følger en normalfordeling. Plots og beregning af de to mål udføres i SPSS. Desuden sammenlignes median og gennemsnitsværdier. Hvis de er tæt på identiske, er fordelingen symmetrisk og dermed normalfordelt.

Skævhed

Skævhed er et mål for hvor skæv fordelingen er ift. en symmetrisk fordeling. Ved en symmetrisk normalfordeling er skævheden tæt ved nul. En positiv angiver en højre-skæv fordeling mens en negativ værdi angiver venstre-skæv fordeling.

Kurtosis

Kurtosis angiver, hvor store "haler" der er i fordelingen, dvs. om der er mange ekstreme værdier. En normalfordeling har en kurtosis på 0.

Stikprøvens størrelse afgørende for hvor stor skævhed og kurtosis der må accepteres. Således gælder at jo mindre stikprøve, jo større afvigelser fra 0 må accepteres. Følgende tabeller fra Stjernholm Madsen er anvendt som vejledende (48).

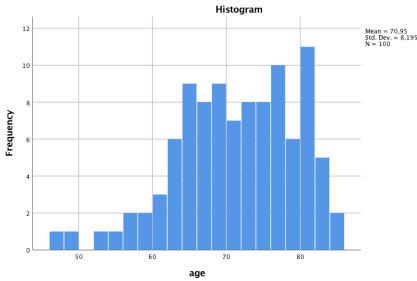
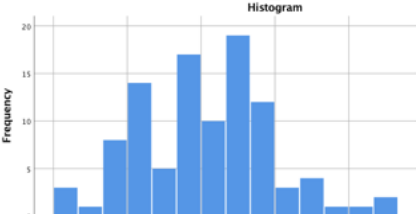
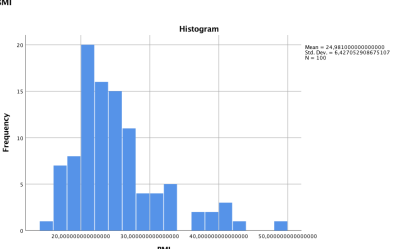
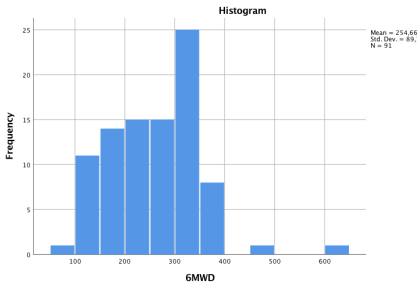
n	Maksimal afvigelse for skævhed
25	1,00
100	0,50
400	0,25
1600	1,12

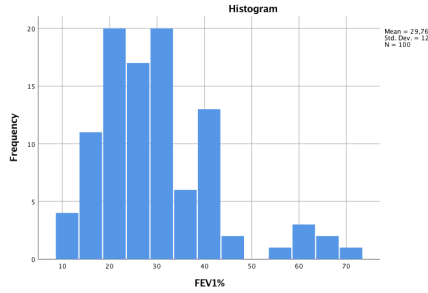
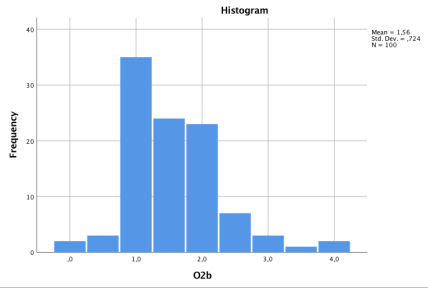
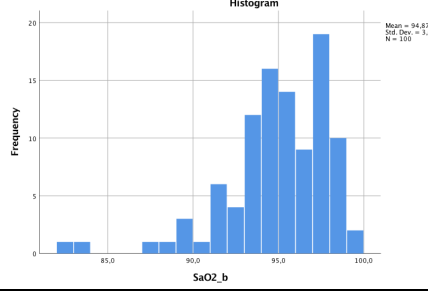
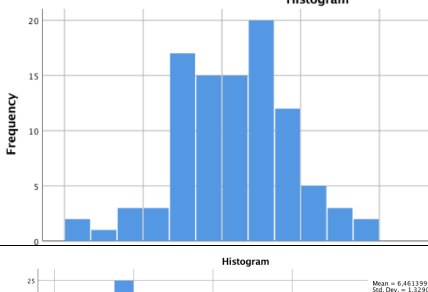
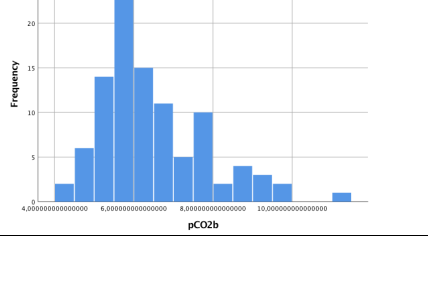
Tabel 8: Skævhed – maksimal acceptabel afvigelse fra 0

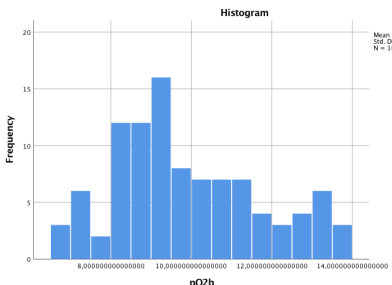
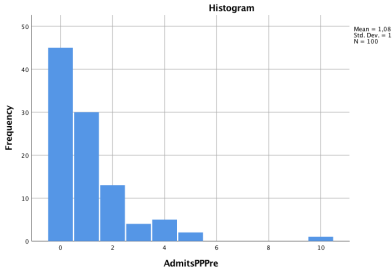
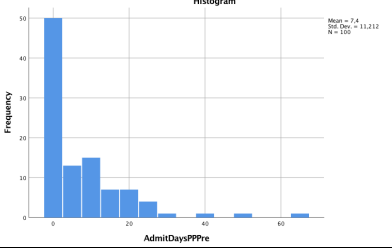
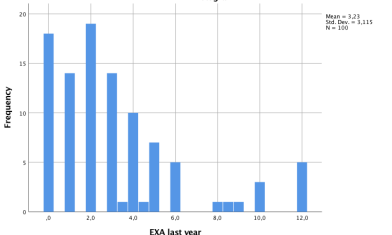
n	Min. kurtosis	Max. kurtosis
25	- 1,2	2,3
100	- 0,7	1,1
400	- 0,4	0,5

Tabel 9: Kurtosis - maksimalt acceptabel afvigelse fra 0

I projektet er $n = 100$, hvorfor der accepteres en skævhed (S) på 0.5 og kurtosis (K) ml -0.7 og 1.1
 Vurderingen af de numeriske variables fordeling fremgår af tabel 10.

Variabel	Plot - histogram	Skævhed Kurtosis	Mean/Median	Vurdering
Alder		S = -0.499 K = -0.072	70.95/71.50	Normalfordelt
Pakkeår		S = 0.241 K = 0.313	41.69/41.63	Normalfordelt
BMI		S = 1.297 K = 1.784	24.98/23.50	Ikke-normalfordelt
6MWD		S = 0.513 K = 0.126	254.66/265.0	Ikke-normalfordelt
SGRQ		S = -0.395 K = 0.126	63.1/65.8	Normalfordelt

FEV1%	 Mean = 29.76 Std. Dev. = 12.8 N = 100	S = 1.262 K = 1.728	29.76/27.50	Ikke-normalfordelt
Iltflow	 Mean = 1.56 Std. Dev. = .724 N = 100	S = 0.952 K = 1.710	1.57/1.50	Ikke-normalfordelt
SaO2 (%)	 Mean = 94.87 Std. Dev. = 3.07 N = 100	S = -1.435 K = 3.312	94.87/95.20	Ikke-normalfordelt
pH		S = 0.089 K = 1.377	7.41/7.41	Normalfordelt
pCO ₂ (kPa)	 Mean = 6.46139998 Std. Dev. = 1.329068 N = 100	S = 0.991 K = 0.861	6.46/6.22	Ikke-normalfordelt

pO ₂ (kPa)		S = 0.507 K = -0.526	9.87/9.48	Normalfordelt
Antal indl.		S = 2.702 K = 11.24	1.08/1.00	Ikke-normalfordelt
Antal indl. dage		S = 2.544 K = 8.957	7.4/2.5	Ikke-normalfordelt
Exacerbationer		S = 1.405 K = 1.589	3.225/2.0	Ikke-normalfordelt

Tabel 10: Vurdering af normalfordeling