

**Kartläggning av interventioner  
ämnade att öka  
patientföljsamhet till statiner i  
primärvårdskontext  
– En scoping review**

Författare:

Erik Niklasson, ST-läkare

Omtanken vårdcentral Pedagogen Park

Rapport: 280802 FoU i VGR, 2023

Godkänt 2023-06-22



ANDERS FORS

FoU strategidocent

**Litteraturstudie 2023**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280802>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän

inom kurs *MF340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp

Kursort: Göteborg

**Handledare:**

Andreas Fors, FoU-strateg, docent, leg. sjuksköterska  
Regionhälsan, FoU primär och nära vård

**Studierektor:**

Anna Lundborg Ander

Specialist i allmänmedicin

Närhälsan Krokslättis vårdcentral

Studierektor ST allmänmedicin södra Bohuslän

# Sammanfattning

## **Bakgrund**

Statiner har en bevisat viktig roll i behandling av patienter med kardiovaskulär sjukdom, diabetes, cerebrovaskulär sjukdom samt perifer kärlsjukdom.

Världshälsoorganisationen har fastslagit att patientföljsamhet vid långvarig läkemedelsbehandling är låg ur ett globalt perspektiv. Studieförbundet Näringsliv och Samhälle har funnit att patientföljsamhet till statinbehandling är låg i Sverige.

## **Syfte**

Syftet är att kartlägga vilka interventioner som prövats, i primärvårdskontext, för att öka följsamhet till behandling med statiner.

## **Metod**

Detta är en scoping review enligt ramverk som beskrivits av Arksey och O'malley 2005. Utifrån frågeställning har modifierad PICO, PIO, använts för att skapa en söksträng. Litteratursökningen har använt två databaser, Cochrane Library och Pubmed. Endast randomiserade kontrollerade studier har inkluderats.

## **Resultat**

Studien fann att 5 studier av totalt 17 inkluderade hade funnit en intervention som ökade följsamhet till statiner. De framgångsrika studierna prövade olika interventioner: En komplex teknologiskt centrerad intervention, en skräddarsydd intervention riktad mot orsak till låg följsamhet, en tidsjustering av medicinintag, en teknologisk intervention och en intervention med kombinationstabletter.

## **Konklusion**

Det är svårt att påverka patientföljsamhet till statiner. Olika interventionstyper fungerar olika bra inom olika populationer. Bättre resultat uppnås om både patient och vårdgivare engageras. Fler enkla teknologiska interventioner behövs. Kombinationsläkemedel kan fungera i lågresursmiljöer eller i populationer med låg följsamhet. Det behövs fler studier som kartlägger orsaker bakom låg patientföljsamhet i olika typer av populationer för att kunna skräddarsy interventioner därefter.

## *Nyckelord*

\*Adherence \*Compliance \*Primary care \*Primary Health Care \*Statin \*Statins

## Innehållsförteckning

Bakgrund .....	1
Koppling mellan kolesterol och ateroskleros .....	1
Statiners ursprung och utveckling .....	1
Effekt av statiner .....	2
Följsamhet till mediciner .....	3
Användning av och följsamhet till statiner i Sverige .....	3
Syfte .....	3
Frågeställningar .....	3
Metod .....	4
Studiedesign .....	4
Urval .....	4
Datainsamling och analys .....	4
Litteratursökning .....	4
Etik i inkluderade studier .....	5
Resultat .....	5
Studier med ökad följsamhet till statiner .....	7
Studier som inte visat ökad följsamhet till statiner .....	8
Diskussion .....	13
Övergripande studieresultat .....	13
Mätning av följsamhet .....	13
Orsaker till bristande följsamhet .....	14
Komplexa interventioner .....	15
Tillgång, efterfrågan eller en kombination .....	16
Mediciners beredning och administration .....	17
Beslutsstöd .....	18
Teknologiska interventioner .....	19
Samarbete mellan läkare och farmaceut .....	20
Metoddiskussion för denna scoping review .....	20
Konklusion .....	20
Bilaga 1. ....	22
Referenslista .....	25

## Bakgrund

### Koppling mellan kolesterol och ateroskleros

Tidigt under 1900-talet studerades den eventuella kopplingen mellan kolesterol i blod och åderförkalkning (ateroskleros). Pionjär för experimentella djurstudier var Nikolai Anitschkow (1), som studerade utveckling av aterosklerotiska förändringar i kärlväggarna hos kaniner som matats med kolesterolrik föda. Efter detta följde fler djurstudier. Exempel på detta är Isaac Adler (2), som studerade hundar som fått kolesterol blandat i sesamolja insprutat i jugularvenerna under flera månaders tid. Studien fann att hundarna utvecklade plack i pulmonalisartären som starkt liknade aterosklerotiska plack hos människa. I "pathology of coronary sclerosis", fastslog Timothy Leary (3), att ateroskleros är en sjukdom som beror på obalans i kolesterolmetabolismen.

Senare kom ett flertal epidemiologiska studier på människa. Forskare som bidragit stort är exempelvis Gofman et al. (4), som publicerat flera studier på temat. I studien "The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis" från 1950 såg de att personer som hade hög koncentration av lipoproteiner med låg molekyltätet, så kallade low-density-lipoproteins (LDL), hade högre risk att få hjärtinfarkt och ateroskleros. I "The Framingham study", som pågick under många år och med multipla publikationer, fann Gordon et al. (5) också samband mellan hög koncentration av LDL, triglycerider och totalkolesterol och hjärtkärlsjukdom. De fann även att lipoproteiner med hög molekyltätet, så kallade high-density-lipoproteins (HDL) var skyddande mot kärlsjukdom och att koncentrationen av HDL var lägre hos patienter med hjärtkärlsjukdom.

### Statiners ursprung och utveckling

Efter att Nobelpriset tilldelats biokemisterna Bloch och Lynen 1964, för upptäckter om kolesterols biosyntes väcktes ett forskningsintresse för att hitta nya sätt att reglera syntesen och på så vis hämma kolesterolsyntesen. Bloch och Lynen fann att kolesterolsyntesen sker i fyra steg och att det tredje steget, reduktion av 3-hydroxy-3-methylglytaryl coenzyme A (HMG-CoA) till mevalonate var det största reglerande steget. I början på 70-talet hittade forskaren Akira Endo en mögelsträng som med en aktiv substans, Citrinin, starkt hämmade HMG-CoA-

reduktas, men som var njurtoxiskt. 1972 hittade samma forskare en aktiv metabolit från en annan mögelstam som var effektiv för att blockera HMG-CoA-reduktas. Metaboliten kallades först ML-236B och senare Compactin. Den visade sig kunna sänka kolesterol hos patienter med familjär hyperkolesterolemi, men forskningen avbröts 1980 på grund av lymfomutveckling hos hundar som fått högdosbehandling. Detta beskrivs av Akira Endo (6) i en historisk översiktsartikel. Familjär hyperkolesterolemi är en genetisk sjukdom som beror på en mutation i LDL-receptor-genen. Familjer med höga blodkoncentrationer av kolesterol som nedärvdes autosomt dominant beskrevs först av Carl Müller (7) på 30-talet, men att sjukdomen beror på mutationer i LDL-receptorgenen, vilket leder till förhöjda blodkoncentrationer av LDL upptäcktes av Goldstein och Brown (8), vilket gjorde att även de tilldelades nobelpris. Akira Endo (6) beskriver att läkemedelsbolaget Merck, 1979, lyckades isolera en annan statin, Iovastatin. Iovastatin uppvisade stor effekt på sänkning av blodkoncentrationen av LDL hos patienter med familjär hyperkolesterolemi. 1987 fick Merck godkännande från U.S. Food and Drug Administration (FDA) för kommersiellt läkemedel. Efter detta har ett flertal statiner utvecklats.

### Effekt av statiner

En större studie med titeln "Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" (9) publicerades 1994. Den följde under 5,4 år (median) 4444 patienter med angina pectoris eller tidigare hjärtinfarkt samt förhöjt serumkolesterol och med kolesterolsänkande diet. Patienterna randomiserades till antingen simvastatin eller placebo. I gruppen som fick simvastatin sågs en signifikant minskad risk för större ogynnsamma kardiovaskulära händelser, minskad risk att behöva genomgå revaskularisering samt minskad risk för död.

"The Heart Protection Study (HPS)" (10) var en stor brittisk randomiserad studie som publicerades 2002. I studien följdes 20 546 vuxna med kranskärlsjukdom, annan ocklusiv kärlsjukdom och diabetes under 5 år. Patienterna randomiserades till 40 mg simvastatin dagligen eller placebo. Författarna fann att alla orsaker till dödlighet minskade i simvastatin-gruppen och en signifikant minskad dödlighet till följd av kranskärlssjukdom samt andra vaskulära dödsorsaker. Man såg även

minskad risk för hjärtinfarkt, stroke och revaskulariseringsingrepp både i kranskärl och andra kärl. Denna studie bidrog med evidens för statiners effekt på nya sjukdomsgrupper hos patienter.

## Följsamhet till mediciner

Statiner är en frekvent använd läkemedelsgrupp som har väl beskriven effekt på allvarliga sjukdomstillstånd. Vi vet också att den låga graden av patientföljsamhet till mediciner för kroniska sjukdomstillstånd är ett globalt problem. I en rapport från Världshälsoorganisationen (WHO) från 2003 fastslog Sabaté et al. (11) att låg följsamhet till långvarig medicinbehandling är ett världsöverspännande problem. I utvecklade länder ligger följsamhet (adherence) på ca 50% och siffran uppskattas vara ännu lägre i utvecklingsländer. Man skiljer här också på de engelska begreppen "compliance" och "adherence", där adherence kräver patientens godkännande av rekommendationerna eller behandlingsplanen.

## Användning av och följsamhet till statiner i Sverige

"Studieförbundet Näringsliv och Samhälle" (SNS) forskningsprogram "Värdet av nya läkemedel" släppte 2013 en rapport om användningsmönster och följsamhet till behandling med statiner i Sverige. Berglind et al. (12) följde upp patienter under två och ett halvt till tre och ett halvt års tid. I Sverige hade då cirka tio procent av Sveriges befolkning behandling med statin. De fann att följsamheten var låg. Ungefär 40 % av patienterna hade inte god följsamhet under första förskrivningsåret och efter 3 år hade omkring 45% slutat behandlingen.

## Syfte

Syftet är att kartlägga vilka interventioner som prövats i primärvårdscontext för att öka patientföljsamhet till statiner som läkemedelsklass.

## Frågeställningar

Primär frågeställning är: Vilka interventioner för att öka följsamheten till statiner i en primärvårdscontext finns beskrivna i randomiserade kontrollerade studier?

Sekundär frågeställning är: Hur ser följsamheten avseende statiner ut i de inkluderade studierna?

## Metod

### Studiedesign

Studien är en kartläggande litteraturstudie, även kallad ”scoping review”. Studien följer det metodologiska ramverk som beskrivs av Arksey och O’malley (2005) (13). En scoping review skiljer sig från en systematic review då det i en scoping review inte utförs kvalitetsgranskning av inkluderade studier eller evidensgradering av studiernas resultat.

### Urval

#### **Inklusionskriterier:**

- Randomiserade kontrollerade studier (RCTs) som testar en intervention för att öka följsamhet till statiner eller mediciner där statiner är inkluderade.
- Utgår från en primärvårdspopulation.
- Etikgodkännande finns.

#### **Exklusionskriterier:**

- Artiklar som är författade på annat språk än svenska eller engelska.
- Studier som inte beskriver följsamhet till statiner eller endast estimerar följsamhet utifrån LDL.

### Datainsamling och analys

### Litteratursökning

För att precisera söksträngar har modifierat PICO framework, PIO, använts.

P (Population)	I (intervention)	O (outcome)
Primary Care Patients	Interventions aiming to increase adherence to Statin/Statins	Adherence
Primary Health Care Patients		Compliance

Litteratursökningen har utförts i två databaser, Pubmed och Cochrane Library. I båda databaserna filterades RCTs ut, för att öka evidensgraden på de inkluderade artiklarna och för att få ett hanterbart antal artiklar. Utifrån PIO skapades söksträngar. I sökningen används både compliance och adherence som sökord för att vara mer heltäckande.

Söktermer som använts är:

Pubmed: primary care [MeSH Terms] AND (compliance OR adherence) AND (statin OR statins)

Cochrane Library: Cochrane Library: ("primary care" OR "primary health care") AND (compliance OR adherence) AND (statin OR statins)

I Pubmed hittades 39 sökträffar och i Cochrane Library hittades 115 träffar. Totalt identifierades 154 träffar. Efter borttagning av dubletter återstod 134 artiklar. Efter initial titel- och abstractgranskning återstod 28 artiklar att läsa i fulltext, varav fyra inte var tillgängliga. Efter fulltextläsning exkluderades 7 studier och 17 återstod. Inklusions- och exklusionsprocess redovisas i PRISMA flowchart (Figur 1.)

Etik i inkluderade studier

Alla inkluderade studier har fått etikgodkännande. Författaren till detta arbete skall endast kartlägga redan publicerad litteratur och kommer därför inte interagera med studiepersoner eller delta i någon intervention som påverkar studiepersoner. Oavsett resultat av kartläggningen kommer inte studiepersoner riskera att komma till skada i någon form. Därför bedöms det inte behövas en etikansökan för den aktuella studien.

## Resultat

Studien fann 17 RCTs som testar en intervention och där antingen primärt eller sekundärt utfall har involverat följsamhet till statiner. Av dessa visade 5 studier på positiv effekt (14-18) av interventionen avseende följsamhet till statiner och 12 studier kunde inte visa någon effekt (19-30).

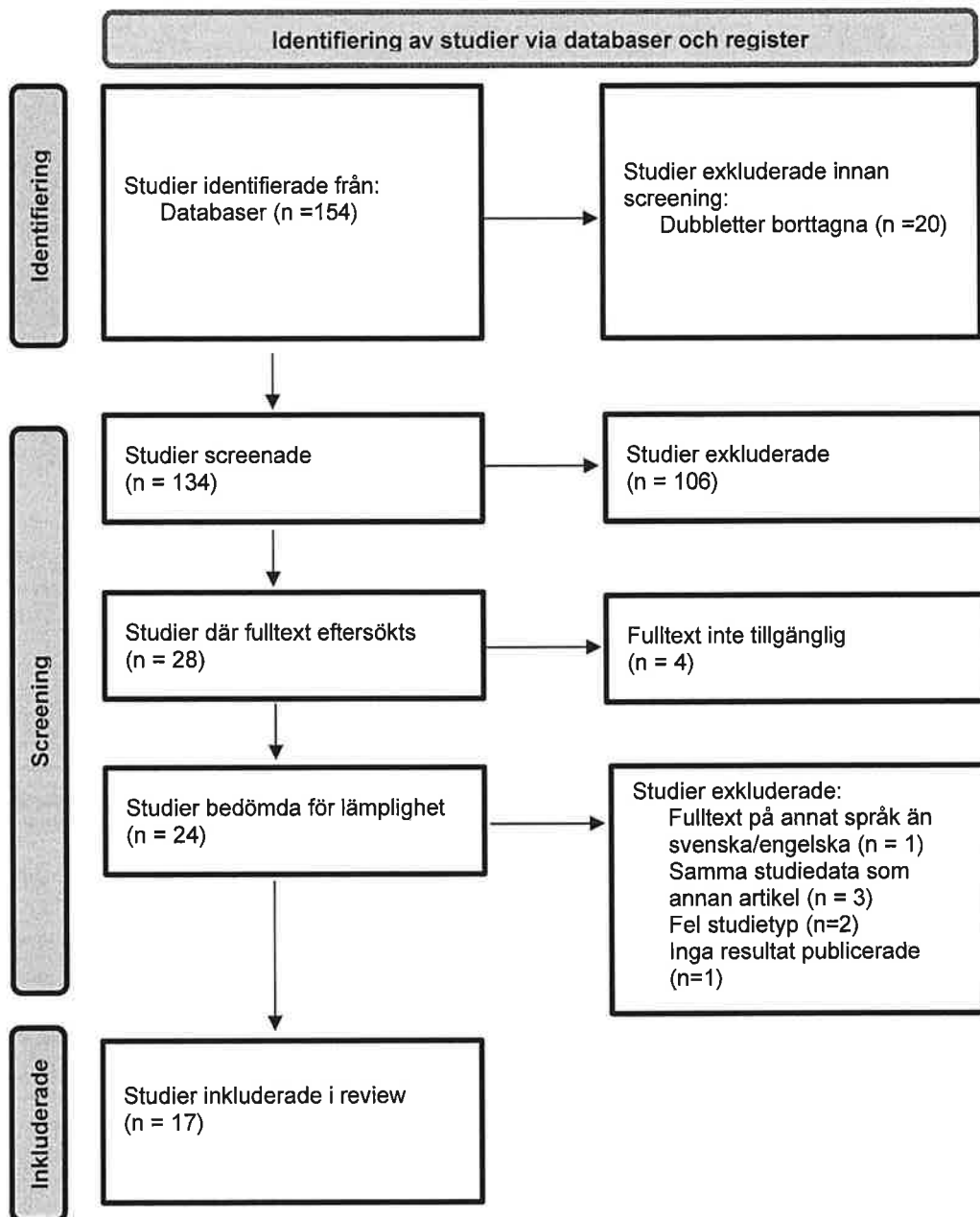


Fig 1. PRISMA flowchart

## Studier med ökad följsamhet till statiner

I en studie i Hebei-provinsen i norra Kina, utförde Lijing et al. (14) en kluster-RCT där 1299 patienter med stroke randomiserades till intervention eller standardvård (usual care). Interventionen innebar att allmänläkare tränades och genomförde månatliga uppföljningar med patientunderlag från en android-baserad applikation och läkarna fick prestationsbaserad ersättning och patienterna fick dagliga röstmeddelanden. Studien utfördes under 12 månader och som sekundärt utfallsmått mättes följsamhet till statiner enligt självrapportering. Vid uppföljning var 67,1% följsamma till statiner i interventionsarmen och 60,4% i kontrollarmen ( $p=0,003$ ).

I en spansk RCT från 2020, av Oñatibia-Astibia et al. (15), randomiserades 746 studiedeltagare till en hälsointervention där man utifrån orsaken till icke-följsamhet skraddarsyde interventioner. Patienter med oavsiktligt låg följsamhet på grund av svårigheter att komma ihåg, fick bildhjälp på medicinlådor och dosett. Patienter med avsiktlig ickeföljsamhet till följd av bristande insikt fick skriftlig information och ickefarmakologisk hälsoutbildning. Patienter som hade låg följsamhet till följd av poly-farmaci, remitterades till allmänläkare. Patienter med kulturell/psykologisk orsak bakom låg följsamhet fick remiss till allmänläkare. Patienter med misstro till medicin fick skriftlig information och samverkan mellan läkare och farmaceut. Patienter med ekonomiska svårigheter som orsak till låg följsamhet fick hjälp att undersöka vägar till kostnadsminskning. Primärt utfallsmått var följsamhet till statin och detta mättes genom att använda Morisky-Green-Levine-test (ett formulär med 4 frågor för att estimerade följsamhet) vid besök hos allmänläkare och farmaceut. Man fann att orsaksinriktad intervention signifikant ökade följsamhet till statiner vid uppföljning efter 6 månader, särskilt hos de som oavsiktligt hade låg följsamhet.

I en malaysisk RCT från 2019 som pågick under fyra månader prövade Heng et al. (16) att vid nyinsättning av statin hos 147 patienter, randomisera tablettintaget till antingen frukosttid, middagstid eller innan läggdags. Primära utfall var procentuell ändring av lipidvärden och procent med "hög följsamhet", som

definierades enligt 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS). Man såg att följsamheten ökade från 43,8% till 56,2% hos de som intog tabletten på kvällen, men omvänt såg man en minskning i följsamhet över tid i de andra interventionsarmarna.

Vollmer et al. (17) utförde 2014 en pragmatisk RCT i USA där de randomiserade 21 752 patienter (varav 16 380 ingick i statinanalyserna) till intervention eller standardvård. Det fanns två interventionsarmar, interactive voice recognition calls (IVR) och IVR+. IVR-gruppen fick automatiserade telefonsamtal när det var dags och när de var sena att förnya recept. Telefonsamtalen utbildade patienterna om medicinerna och påfyllnad av dem, och samtalsflödet styrdes av patientens svar. IVR+ fick utöver detta brev om de var över 60 dagar sena att fylla på recept och telefonsamtal från sjukvårdspersonal om de var 90 dagar sena, samt feedback gick till patientens allmänläkare. De fick även en individuell hälsorapport med mera. Primärt utfallsmått var följsamhet till statiner och ACE-hämmare/ARB, mätt genom proportion of days covered (PDC). Man såg en liten men signifikant ökning av följsamhet i båda interventionsarmarna jämfört med standardvård.

I en pragmatisk RCT från Australien, utförd 2013, randomiserades 623 patienter till kardiovaskulär risk till en intervention med ”poly-piller”, som är kombinationspreparat eller till standardvård. Cass et al. (18) följde patienterna i 12 månader. Kombinationspreparaten innehöll acetylsalicylsyra, simvastatin och olika kombinationer av blodtryckssänkande. Primära utfallsmått var självrapporterad användning av kombinationspreparat, systoliskt blodtryck och total kolesterol. Följsamhet mättes genom självrapporterade data avseende hur många dagar man tog respektive medicin under föregående vecka. Vid baslinjen hade 83,3% statin i interventionsgruppen och 84 % i kontrollgruppen. I slutet av studien sågs signifikant högre självrapporterat användande av statiner i interventionsgruppen än i kontrollgruppen (RR 1,08 (95% CI 1,00 – 1,17)).

Studier som inte visat ökad följsamhet till statiner

En RCT från Canada publicerad 2023, utförd av Campbell et al. (19), undersökte 4714 patienter under 36 månader. Deltagarna randomiserades till ”selfmanagement education and support” (SMES), som hade konstruerats av en

reklamfirma. Detta jämfördes mot sedvanlig vård. Interventionen beskrivs som en fiktiv vän som heter MOXIE och som skriver meddelanden till patienten baserat på självrapporterade hälsodata. Man fick också vid vissa tillfällen under studietiden hälsofrämjande varor hemskickade. Vid intresse kunde deltagarna också få tillgång till en säker hälsowebsida där patientens egna hälsodata fanns. Som primära utfallsmått tittade man på mortalitet och större ogynnsamma kardiovaskulära händelser. Som sekundärt utfallsmått mättes följsamhet till statiner, mätt som PDC, där  $\geq 80\%$  medicintäckning räknas som följsamt. Studien visade på minskad sammantagen risk för primärt utfallsmått, men ingen förändring på följsamhet till statiner. Följsamheten var 68,8% hos interventionsarmen och 68% i gruppen som fick standardvård.

En australiensisk studie från 2020, singel-blindad RCT med två parallella armar, följde 934 patienter under 12 månader. Man testade en intervention där studiedeltagarna fick tillgång till en interaktiv applikation, med personliga hälsodata och riskberäkningar samt patientens mediciner. Primära utfallsmått var följsamhet till statiner och blodtrycksmedicin. Med följsamhet menades  $\geq 80\%$  av dagar med statinbehandling. Sekundära utfallsmått var att nå olika riskfaktormål bland annat. Författarna Redfern et al. (20), fann ingen signifikant skillnad i följsamhet till statiner. 28,9% hade hög följsamhet i interventionsarmen och 28,3% i kontrollarmen där deltagarna fick standardvård.

I en studie som publicerades 2020 undersökte Kong et al. (21) om läkarbelöning kunde öka följsamhet till medicinering. Det var en klusterrandomiserad RCT som följde 8935 patienter i Florida och Puerto Rico under 18 månader (6 månader före 6 månader under och 6 månader efter intervention). Det testades dels att ge ersättning till läkare baserat på följsamhet till specifika läkemedelsgrupper, där statiner ingick. Det testades också bredare belöning där belöning utgick till läkare om man såg ökning av följsamhet i någon av tre läkemedelsklasser. Dessutom testades det att skicka ut rapport till läkare med information om läkarens patienter med låg följsamhet. Primärt utfallsmått var följsamhet till statiner, diabetesmedicin och blodtryckssänkande medicin, vilket mättes genom PDC, där  $\geq 80\%$  var god följsamhet. Man såg ingen effekt på följsamhet med ersättningar på 50 dollar per patient och läkemedelsklass. I interventionsarmen var 68,5% följsamma och motsvarande siffra i kontrollarmen var 68%.

Under 2020 publicerades också resultat av en engelsk pragmatisk RCT av Byrne et al. (22). De följde 212 patienter under 12 månaders tid. Patienterna randomiserades till intervention eller standardvård. Interventionen beskrivs som en komplex intervention där patienterna fick grupputbildning om medicinföljsamhet, livsstil och kardiovaskulär risk. Därefter fick de medicinpåminnelser under 44 veckor, samt motiverande sms och vid två tillfällen under studietiden träffa en ”support-coach”. Primärt utfallsmått var följsamhet till statiner mätt med urintest och självrapporterad följsamhet samt förskrivningsdata. För att kategorisera följsamhet användes MMAS. Man fann ingen skillnad i följsamhet vid uppföljning vare sig med urintest eller MMAS.

En klusterrandomiserad RCT från Tyskland 2018 randomiserade 279 patienter till intervention eller standardvård. Patienterna följdes under sex månader. Studien rekryterade patienter med diabetes och undersökte om det gick att överföra ett ”informed shared decision making program” för patienter med typ 2-diabetes från slutenvård till primärvård. Interventionsarmen fick ta del av ett beslutshjälpsverktyg, en grupputbildning och ett strukturerat läkarbesök. Kontrollarmen fick standardvård och en broschyr med guidelines. Primärt utfallsmått var följsamhet till blodtrycksmedicin eller statin och detta mättes genom självrapporterade data och förskrivningsdata. Studiens författare Buhse et al. (23) såg ingen skillnad i följsamhet mellan grupperna och konstaterade att följsamheten redan var hög (91% för statiner).

Ytterligare en studie har prövat införande av ett ”shared decision making aid” för patienter med diabetes i primärvård. I en amerikansk klusterrandomiserad RCT, följdes 110 patienter (varav 103 inkluderades i statinanalyser) under 6 månader efter läkarbesök. Patienterna randomiserades till intervention, vilket innebar användande av shared decision making aid vid besöket, eller till standardvård. Utfallsmått var bland annat följsamhet till mediciner som förändrats vid läkarbesöket. De använde apoteksregister och beräknade PDC upp till sex månader efter besöket. De fann ingen effekt på patientnöjdhet, uppstartade mediciner, följsamhet eller kliniska utfall. Författarna Branda et al. (24) menar att det delvis kan förklaras på grund av för låg statistisk styrka (”power”). God följsamhet till statiner sågs hos 80% i interventionsgruppen och bland 64% i kontrollgruppen, men vilket baserades på data från endast 11 patienter ( $p>0,99$ ).

Schwalm et al. (25), undersökte i en klusterrandomiserad RCT från Canada, patienter som hade varit inlagda för ST-höjningsinfarkt (STEMI), när de kom ut till primärvården. De 852 deltagarna i studien randomiserades till intervention eller standardvård. Interventionen bestod av automatiserade utskick av utbildningsmaterial och påminnelser till patient och patientens allmänläkare. Kontrollgruppen fick standardvård. Primärt utfallsmått var andel av patienter som tar alla fyra kardiovaskulära skyddsmediciner (statiner, ACE/ARB, betablockerare och acetylsalicylsyra), vilket mättes med MMAS. Det redovisades separata data för varje läkemedelsklass. Det sågs ingen signifikant skillnad avseende följsamhet till statiner. Följsamheten i interventionsgruppen var 89,2% och i kontrollgruppen var motsvarande siffra 90,8%.

En Nyazeeländsk RCT av Selak et al. (26) från 2014, följde 513 patienter under 12 månaders tid. Interventionsarmen fick en av två kombinationsbehandlingar (acetylsalicylsyra 75 mg, simvastatin 40 mg, lisinopril 10 mg tillsammans med antingen hydroklortiazid 12,5 mg eller atenolol 50 mg). Kontrollgruppen fick standardvård. Patienterna hade hög risk för kardiovaskulär sjukdom och båda grupperna hade indikation för medicinerna. Primärt utfallsmått var självrapporterad följsamhet till de rekommenderade medicinerna samt skillnad i blodtryck och LDL. Avseende statiner sågs en ickesignifikant högre följsamhet till statiner i interventionsgruppen jämfört med standardvård (94% jämfört med 89%,  $p=0.06$ ).

En annan studie som också publicerades 2014, var en amerikansk RCT med 2 parallella interventionsarmar. Itturalde et al. (27) följde 647 patienter över 12 månaders tid. Interventionen kallades "CREATE Wellness". Interventionsdeltagarna fick tre gruppträffar för patientaktivering och en session med interventionspersonal i form av telemedicin. Det upprättades också en individualiserad vårdplan som patienten kan dela med primärvården. I sessionerna fick man även öva och bekanta sig med en elektronisk patientportal och det ingick även rollspel med mera. Utfallsmått var patientaktivering och patientcentrerad process, häsovårdssystems-engagemang, medicinföljsamhet och riskfaktorkontroll. Följsamhet räknades ut genom PDC, där >80% räknades som god följsamhet. Studien visade ingen effekt på följsamhet till statiner. Interventionsarmen hade 54,1% god följsamhet och kontrollarmen 54% ( $p=0,93$ ).

Villeneuve et al. (28) ledde en klusterrandomiserad RCT från Canada där resultaten publicerades 2010. Studien följde 225 patienter under 12 månader och patienterna randomiserades till intervention eller standardvård. Interventionen var en samarbetsmodell mellan allmänläkare och farmaceut. Läkare skrev recept, gjorde riskfaktoranalys, bedömde senaste lipidproverna och talade om livsstilsförändringar, medan farmaceut rådgjorde kring mediciner, skapade en behandlingsplan med ett "decision aid" och titrerade upp medicin under flera besök. Farmaceuten följde också upp effekt och följsamhet och skickade rapporter till läkare fram tills målvärden var nådda. Primärt utfall var LDL-förändring och sekundära utfallsmått var andel patienter som nådde målvärde samt förändring i andra riskfaktorer. Studien visade ingen signifikant skillnad vare sig avseende LDL-nivå eller följsamhet. Följsamheten var 72% i interventionsarmen och 68% i kontrollarmen.

Under 2010 publicerades en annan studie från USA. Det var en RCT som utgick från ett minoritetstätt område. Man följde 150 patienter med diabetes under 6 månader. Interventionsarmen använde "statin choice", ett hjälpverktyg för riskskattning, vid läkarbesöket och kontrollarmen fick standardvård. Följsamheten bedömdes med hjälp av MMAS vid tre månader och sex månader. Författarna Mann et al. (29) fann förbättring i patienternas riskuppfattning, beslutssvårigheter och medicinföreställningar, men ingen förbättring i följsamhet. Vid 3 månader var följsamheten 70% och vid 6 månader 80%, utan skillnad mellan grupperna.

Den sista inkluderade studien, en prospektiv RCT och pilotstudie, utgick från Canada. Författarna Evans et al. (30) följde 176 patienter under 6 månader. Patienter i interventionsarmen fick till en början ett möte med farmaceut för information om kardiovaskulär sjukdom. Därefter randomiserades de till att fortsätta hos farmaceut eller återgå till standardvård. Farmaceuten mätte patienters Framingham Risk Score (FRS) för 10-års-risk avseende död eller hjärtinfarkt. I interventionsarmen satte farmaceuten LDL-mål, blodtrycksmål och för diabetespatienter HbA1c-mål. Om ett målvärde inte nåddes, skickade farmaceuten meddelande till patienten, noterade i journal och meddelade personligen när möjligt. Kontakt hölls minst var åttonde vecka mellan farmaceut och patient. Primärt utfallsmått var förändring i FRS och följsamhet till medicin var sekundärt utfallsmått. Följsamhet mättes som PDC där  $\geq 80\%$  bedömdes vara en bra

följsamhet. Det fanns ingen skillnad i följsamhet för statiner vid jämförelse mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp.

## Diskussion

### Övergripande studieresultat

Denna scoping review har funnit 17 randomiserade kontrollerade studier med interventioner syftande till att öka följsamhet till statiner som primärt eller sekundärt utfallsmått. Av dessa visade 5 studier signifikant ökad följsamhet och 12 studier visade inte signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp.

### Mätning av följsamhet

Av de inkluderade studierna har studieledarna räknat följsamhet på olika sätt. Ett vanligt sätt att rapportera följsamhet har varit rapportering enligt PDC, där medicintäckning för 80% eller mer av de totala dagarna har räknats som god följsamhet. Ett annat sätt är självrapportering, där MMAS var vanligast. En översiktsartikel från 2015 av Lam et al. (31) har gått igenom olika sätt att mäta följsamhet och beskriver tillvägagångssättens för- och nackdelar. Mest tillförlitligt är biokemiska metoder, vilket bara användes i en av de inkluderade studierna. Där användes urinprov som kunde mäta användning av statin. En fördel med PDC, är att det utgår från objektiva data (receptutlämningsdata), men en nackdel med denna mätmetod är att det inte fångar upp om en patient glömmet att ta medicinen hälften av dagarna. Det som egentligen mäts är därför ”persistence”, det vill säga att behandlingen fortgår utan glapp.

Nackdelen med självrapporterad följsamhet är att det i grunden inte är lika objektiva data, men fördelen är att det försöker mäta faktiskt följsamhet. Precisionen kan öka genom att använda validerade självrapporteringsmetoder, exempelvis MMAS, där frågorna adresserar faktisk följsamhet. Ett annat sätt är att be patienten läsa upp text från burk för att försöka överbrygga osäkerheten i självrapportering.

## Orsaker till bristande följsamhet

Följsamhet kan beskrivas som ett komplext beteende som inte enbart beror på enskilda faktorer. En systematisk review och metaanalys från 2010 av Mann et al. (32) undersökte patientrelaterade prediktorer för följsamhet och fann att hög och låg ålder, kvinnligt kön och låg inkomst var kopplade till låg följsamhet. De fann även att kardiovaskulär sjuklighet, diabetes eller högt blodtryck var förknippat med hög följsamhet.

En senare publicerad systematisk review och metaanalys från 2019 undersökte också patientrelaterade prediktorer. Författarna Hope et al. (33) fann också att riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, det vill säga manligt kön, diabetes, hypertoni och ålder, potentiellt predikterade god följsamhet. Man såg även att hög utbildningsnivå korrelerade till följsamhet, mer hos män än hos kvinnor. Därtill var alkohol-överkonsumtion och högt BMI förknippat med låg följsamhet. Intressant nog fann de ingen koppling mellan poly-farmaci och följsamhet. Detta är intressant för att poly-farmaci är den barriär man försöker överkomma med interventioner som testar kombinationsbehandling, som i två av de inkluderade studierna (18, 26).

Utöver patientrelaterade faktorer som påverkar följsamhet finns det också vårdgivarfaktorer, vilket konstateras av Lansberg et al. (34). Exempel på vårdgivarfaktorer kan vara läkarberoende faktorer som kunskap och kommunikation samt systemfaktorer som medicinkostnad och sjukvårdssystemets förmåga att ge god vård.

En av de inkluderade studierna hade en unik inriktning, med försök till klassificering av följsamheten och skraddarsy interventionen baserat på orsak. Här fann man att de patienter som omedvetet hade låg följsamhet hade bäst effekt av interventionen. Man såg också en signifikant totaleffekt av interventionen med detta tillvägagångssätt. En av orsakerna till detta var enligt författarna Oñatibia-Astibia et al. (15) att de var väldigt noggranna med att patienterna skulle klassificeras rätt och man tog hjälp av studieledare när de var osäkra. Om detta sätt skulle användas av icke specialutbildad personal är det inte säkert att resultatet hade blivit detsamma.

Möjligen skulle man kunna skapa ett instrument för denna klassificering och testa detta på vanlig sjukvårdspersonal, utan tillgång till studieledare. Då skulle man kunna validera effekten av ett sådant instrument. Skräddarsydd orsaksinriktad intervention är en intressant inriktning för vidare forskning.

### Komplexa interventioner

Komplexa interventioner har flera ingående delar, där alla eller några delar tillsammans kan skapa totaleffekten av interventionen. En fördel med komplexa interventioner är att de arbetar på flera fronter för att uppnå ett förbättrat utfall och teoretiskt kan då summan av effekten bli större. En nackdel med komplexa interventioner kan vara svårigheter i att utvärdera vilken del av interventionen som gav mest effekt och vilket som gav minst eller ingen effekt. Komplexa interventioner kan också vara svåra att överföra helt till en annan förutsättning eller geografisk lokalisering med andra regelverk eller sjukvårdssystem. Komplexa interventioner kostar ofta mer att införa och därför bör noggrann kostnadsanalys göras.

Den inkluderade kinesiska studien av Lijing et al. (14) är exempel på komplex intervention eftersom de dels införde den android-baserade applikationen, dels gav läkarna träning och prestationsbaserad ersättning samt att det fanns månatliga uppföljningar och att patienterna fick påminnelser. Detta gav effekt i den undersökta populationen som av författarna beskrivs som ett lågkapacitetsområde med hög strokeincidens och svårigheter till god vård.

En annan inkluderad komplex interventionsstudie var ”Ready to reduce risk (3R) - studien” av Byrne et al. (22). Där gjordes en multipel riskfaktorintervention med både grupputbildning, textmeddelanden och telefonsupport. Denna studie hade hög baslinje-användning av statiner. Interventionen ledde inte till ökad följsamhet till statiner och författarnas slutsats var att för patienter som haft statiner ett flertal år är bred riskfaktorintervention inte rätt sätt att öka följsamheten, utan till dessa patienter förordas mer riktade interventioner.

Möjligen kan komplexa och breda interventioner vara bra för populationer och områden där baslinjeföljsamhet är låg och resurser till god vård är låga, medan populationer med hög baslinjeanvändning av statiner och där resurserna till god

vård är höga, inte kan förvänta sig ytterligare effekt av detta tillvägagångssätt. Det kan vara så att orsakerna till låg följsamhet ser procentuellt olika ut för grupper med låg respektive hög användning samt i populationer med tillgång till eller avsaknad av god vård. Man kan tänka sig att i populationer med hög baslinjeanvändning är en högre andel av de med låg följsamhet sådana med medvetet låg följsamhet. Detta är någonting som man bör fortsätta att studera. Medvetet låg följsamhet var svårare att påverka enligt studien som undersökte riktad intervention beroende på orsaken till låg följsamhet (15).

Tillgång, efterfrågan eller en kombination

I CONNECT-studien av Redfern et al. (20) använder man termerna tillgångs-sida (supply) och efterfrågans-sida (demand). "Supply" kan likställas med vårdgivare och hälsovårdssystemet. Interventioner riktade till sjukvården kan vara exempelvis specialutbildning för sjukvårdspersonal, införande av hälsovårdssystem, samarbete mellan farmaceuter och läkare. "Demand" kan likställas med patienten och dessa interventioner kan exempelvis vara patientutbildning, påminnelser till patient och incitament för patienter. Det finns också blandformer av dessa. Författarna till "CONNECT"-studien diskuterar en review-studie från 2015 av Sparrow et al. (35) som undersökt interventioner för att öka förskrivning av statiner, där patientutbildningsinterventioner var vanligast. Av studierna som inkluderades av Sparrow et al. var det två som undersökte både "supply" och "demand" och dessa hade god sammantagen effekt. Detta skulle tala för bättre effekt om en intervention engagerar båda sidor.

Liknande slutsats kan man dra av belöningar. I den inkluderade studien som gav finansiell belöning till läkare vars patienter hade god följsamhet, såg författarna Kong et al. (21) ingen ökad följsamhet. Den kinesiska komplexa interventionen av Lijing et al. (14) med positiv effekt på följsamhet som också inkluderades i denna scoping review, hade finansiell belöning till läkare som en komponent i sin intervention. Där verkade dock interventionen både på "supply" och på "demand" i sin helhet. I en annan RCT från 2015 av Asch et al. (36) som undersökte finansiella incitament för att nå goda LDL-nivåer, uppnåddes detta endast när både patient och läkare fick finansiell belöning, men inte i någon av grupperna var för sig.

## Medicinens beredning och administration

En annan typ av intervention är att ändra medicinberedning eller intagstid. Detta är en väldigt enkel typ av intervention som försöker komma åt barriärer som polyfarmaci och glömska. Två studier undersökte kombinationstabletter (poly-pill) (18, 26), och en undersökte tid för intag (16).

Den australiensiska studien av Cass et al. (18) som gav interventionsgruppen kombinationstabletter fann signifikant ökning av följsamhet i interventionsarmen. Tidigare studier i Australien, exempelvis en studie av Webster et al. (37) hade visat att det fanns en för låg förskrivning av kardiovaskulära mediciner till patienter med kardiovaskulär sjukdom och till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. De jämför sitt studieresultat med en till utförandet liknande studie, "the UMPIRE-trial" som utfördes i Storbritannien, Irland, Nederländerna och Indien. Där var baslinjeanvändandet av statiner högt. Där fann Thom et al. (38) effekt på följsamhet till alla ingående mediciner som helhet, men i subgruppsanalysen var inte effekten signifikant för statin. Man såg dock en minskning av LDL i av interventionen.

Den andra inkluderade studien som undersökte kombinationspreparat var den nyazeeländska studien av Selak et al. (26). Där såg författarna också en högre total följsamhet till kardiovaskulära läkemedel och i subgruppsanalysen såg man en trend mot förbättrad följsamhet till statiner som var nära, men inte signifikant ( $p=0.06$ ). De diskuterade att det fanns brister i valbara kombinationer av kombinationsläkemedlen. Här var det hög baslinjeföljsamhet. Sammantaget skulle resultaten kunna tala för att kombinationsläkemedel kan öka följsamhet till statiner, främst i populationer med låg följsamhet.

Den malaysiska studien av Heng et al. (16) som undersökte patientföljsamhet till statiner kopplat till olika tid för tablettintag visade en för författarna överraskande ökning av följsamhet vid 16-veckorsk kontroll vid administrering sent på kvällen. Denna studie hade en väldigt kort uppföljningstid. En review-artikel från 2007, av Plakogiannis et al. (39), undersökte bästa tid att administrera statin. Rekommendationerna har varit att ge statiner med kort halveringstid (Simvastatin, Iovastatin och Fluvastatin) på kvällen för att ge LDL-sänkning. De fann starka

bevis för att ge Simvastatin på kvällen, men för övriga statiner efterlystes starkare bevis.

Avseende tidpunkt för statinadministrering önskas fler studier som undersöker följsamhet, helst med längre uppföljningstid.

## Beslutsstöd

Det finns flera inkluderade studier som utvärderar användande av beslutsstöd inför val om statinbehandling (23, 24, 29). Mann et al. (29) undersökte ”statin choice” beslutsstöd och fann inte förbättrad följsamhet till statiner på primärvårdsnivå. På sekundärvårdsnivå där endokrinologer använde hjälpverktyget har Weymiller et al. (40) kunnat visa på ökad följsamhet, vilket kan tyda på att sekundärvårdspopulationer gynnas mer av dessa verktyg när det gäller följsamhet.

Två av de inkluderade studierna undersökte ”shared decision making” för diabetespatienter i primärvård (23, 24). I den tyska studien av Buhse et al. (23) från 2018 gjorde patienterna mer informerade beslut och hade bättre uppfattning om sin risk samt fördelar och nackdelar med behandling, men de visade inte ökad följsamhet till statiner. I den amerikanska studien, av Branda et al. (24), från 2013 fann man också en effekt på interaktion med läkaren, kunskap om alternativ och kände att läkaren ansträngde sig, men författarna fann ingen förbättring i utfall. Enligt författarna är detta i linje med vad man funnit i en Cochrane review om ”decision aids” från 2017 av Stacey et al. (41). Där fann författarna starka bevis för att decision aids ökade patienternas kunskaper om alternativ, minskade beslutssvårigheter, moderata bevis för förbättrad riskvärdering och mer aktiv patientroll i beslutsfattandet. Det finns begränsad effekt i hälsoutfall, vilket de förklarar med att sådana hjälpverktyg oftast används i gränssituationer där det inte finns ett helt överlägset alternativ. På grund av brister i de inkluderade studiernas underlag kunde review-artikeln inte analysera följsamhet, men de konkluderade att följsamhet i dessa fall borde mätas snart efter insättning. Detta för att kunna koppla effekten till interventionen. De fastslår också att det inte finns mycket forskning som undersöker kostnadseffektivitet och resursåtgång.

Sammantaget verkar kopplingen mellan användning av ”decision aids” och följsamhet vara svag. Ingen av de inkluderade studierna visade effekt på följsamhet och det går i linje med vad review-artikeln konkluderat. För att kunna klargöra om det har någon effekt alls är dock fortsatt forskning motiverad.

### Teknologiska interventioner

Under senare år har intresset för teknologiska/digitala interventioner ökat. I denna studies urval hade tre studier en stor teknologisk prägel (14, 17, 20). Av dessa visade två studier signifikanta resultat på ökad följsamhet (14, 17). ”CONNECT”-studien av Redfern et al. (20), som inte såg skillnad i följsamhet mellan grupperna, försökte engagera både patienter och vårdpersonal via electronic health records (EHR). Den kinesiska studien av Lijing et al. (14), som visade positiva resultat på följsamhet, använde ”mHEALTH-teknologi” som en delkomponent i en komplex intervention för att förbättra primärvården. Den amerikanska studien - av Vollmer et al. (17), som också visade positiva resultat på följsamhet, använde ”interactive voice recognition (IVR)”-teknologi som automatisering av påminnelser till patienter.

I en review-artikel från 2015, av Mistry et al. (42), undersöktes effekten av teknologiska interventioner på följsamhet till mediciner. Ungefär hälften av de inkluderade studierna visade effekt och andra hälften ingen effekt. Det var där svårt att hitta tydliga bevis för effekt hos teknologiska interventioner och vilken typ av sådan som var bäst. Detta berodde främst på brister hos de ingående studierna. En annan svårighet var att veta hur stor del av effekten som berodde på teknologiska delar av en komplex intervention med multipla komponenter.

I underlaget till denna scoping review verkar teknologiska interventioner vara ett lovande framtida forskningsområde. Båda interventionerna var komplexa. Det behövs fler studier som undersöker hälsoteknologins effekter på följsamhet i enklare interventioner, för att kunna utesluta att eventuell effekt beror på ytterligare komponenter.

## Samarbete mellan läkare och farmaceut

Två inkluderade studier undersökte om samarbete mellan farmaceut och läkare kunde öka följsamhet (28, 30). Båda studierna var kanadensiska. Ingen av dessa påvisade ökad följsamhet till statiner. I en av studierna, "CCARP"-studien av Evans et al (30), ledde det till ökad statinförskrivning. Den studien hade hög baslinjeanvändning av statiner och författarna tror att uppföljningstiden kanske var för kort. Den andra inkluderade studien, "TEAM"-studien av Villeneuve et al. (28), undersökte också om samarbete mellan farmaceut och läkare kunde leda till förbättrad följsamhet. Här såg författarna inte heller någon förbättrad följsamhet, men interventionsarmen hade mer provtagning, besök till hälso- och sjukvården och genomgick fler förändringar av sin statinbehandling än kontrollgruppen. Även här var baslinjeanvändning av statiner hög.

Sammantaget tyder underlaget i denna scoping review på att samarbete mellan farmaceut och läkare i kanadensisk population med hög baslinjeanvändning av statiner inte gynnas av denna typ av intervention.

## Metoddiskussion för denna scoping review

En styrka med denna studie är att den endast inkluderat randomiserade kontrollerade studier. Detta höjer evidensgraden på underlaget vilket kan bidra till högre styrka i slutsatser. En annan styrka är att den har varit brett inkluderande för olika typer av interventioner, eftersom interventionstyp inte var med i söksträngen. Studien är utformad som en scoping review och inom ramen för detta har det inte gjorts någon kvalitetsbedömning av de inkluderade studierna eller någon evidensgradering av deras resultat, vilket är en svaghet. En annan svaghet är att inkluderade studier har en relativt kort uppföljningstid. Den längsta uppföljningstiden var 36 månader i en studie, men i övrigt varierade uppföljningstiden mellan 4 och 12 månader. Detta är kort tid sett ur perspektivet att behandling med statiner i de flesta fall är livslång.

## Konklusion

Studien har visat att det är svårt att påverka patientföljsamhet till behandling med statiner, där majoriteten av interventionerna misslyckats med att visa detta.

Orsakerna till låg eller hög följsamhet är multifaktoriella. Olika typer av interventioner verkar fungera olika bra inom olika studiepopulationer beroende på låg eller hög baslinjeföljsamhet samt sjukvårdskapacitet. Det finns indikationer på att bättre resultat uppnås om både patient och vårdgivare engageras. Teknologiska interventioner verkar lovande, men fler enkla teknologiska interventioner rekommenderas, för att urskilja teknologins isolerade effekt. Att klassificera orsaker till låg följsamhet och rikta intervention mot orsaken är ett mycket intressant koncept. Kombinationsläkemedel kan vara en framgångsrik metod i en lågresursmiljö eller med låg följsamhet i populationen. Fler studier behövs för att utröna om olika orsaker till låg följsamhet skiljer sig åt mellan populationer. Detta skulle kunna hjälpa till att ännu mer skräddarsy interventioner utifrån hur populationen ser ut.

# Bilaga 1.

Tabell 1. Sammanställning av ingående studier

Artikel	Årtal	Patient- antal	Studie- typ	Intervention	Materi- talin- fo	Resultat	Upp- följning stid
<b>Effectiveness of a primary care-based integrated mobile health intervention for stroke management in rural China (SINEMA): A cluster-randomized controlled trial.</b> Lijing et al. (14).	2021	1299	RCT	Androidbaserad app, månatliga uppföljningar, dagliga patientpåminnelser, prestationsbaserad ersättning till läkare.	Medelålder: 65,7 (SD:8,2), Kvinnor: 42,6%, Tidigare stroke.	67,1% var följsamma i interventionsarmen och 60,4% i kontrollarmen. (p=0,003)	12 mån
<b>Effect of health professional intervention on adherence to statin use according to the cause of patient non-adherence.</b> Oñatibia-Astibia et al. (15).	2020	746	RCT	Skräddarsydd intervention beroende på orsak till låg följsamhet. Fem kategorier och separat intervention till varje kategori.	Medelålder: Följsamma: 65,8 (± 10,4) Icke-följsamma: 62,3 (± 11,6). Andel kvinnor ej redovisat.	Orsaksnriktad intervention ökade följsamhet signifikant, särskilt hos omedvetet icke följsamma. Följsamhet vid studieslut: 36,1 % av medveten kontrollgrupp, 39% av omedveten kontrollgrupp, 55,3% av medveten interventionsgrupp, 66% hos omedveten kontrollgrupp.	6 mån
<b>Comparison of the efficacy and level of adherence for morning versus evening versus before bedtime administration of simvastatin in hypercholesterolemic patients.</b> Heng et al. (16).	2019	147	RCT	Vid nyinsättning av simvastatin randomiserades patienter till att ta tablett efter frukost, efter middag eller innan läggdags.	Medelålder: 53,93 (± 10,85) Män: 59,2%.	Följsamhet ökade från 43,8% med hög följsamhet till 56,2% med hög följsamhet i gruppen innan läggdags, men minskade i de andra armarna. Man såg även större LDL-sänkning i gruppen innan läggdags.	4 mån
<b>Improving Adherence to Cardiovascular Disease Medications With Information Technology.</b> Vollmer et al. (17).	2014	Totalt: 21752 Statin-analys: 16380	RCT	2 interventionsarmar: IVR och IVR+. IVR: Automatiserade interaktiva telefonsamtal styrda av patienternas svar, när det var dags och när de var sena att förnya recept. IVR+: Samma som IVR med tillägg av brev om 60 dagar sena och riktigt telefonsamtal från vårdgivare om 90 dagar sena.	Medelålder: 63,6 Män: 53%	Liten men signifikant skillnad i följsamhet mellan grupperna. Patienter med bra följsamhet >80%: IVR+: 35,8%, IVR: 35,9%, Kontrollarm: 32,9%	12 mån
<b>A pragmatic randomized trial of a polypillbased strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk.</b> Cass et al. (18).	2013	623	RCT	Interventionsarm fick kombinationspreparat (aspirin 75 mg, simvastatin 40 mg, lisinopril 10 mg och antingen atenolol 50 mg eller hydrochlorothiazide 12,5 mg). Kontrollarmen fick standardvård.	Medelålder: 63,4 i interventionsarm och 63,7 i kontrollarm. Män: 63,3% i interventionsarm och 62,7% i kontrollarm.	Kombinationsgruppen hade signifikant högre självrapporterad användning av statiner (RR 1.08 (95% CI 1.00 to 1.17)).	12 mån
<b>Self-management Support Using Advertising Principles for Older Low Income Adults at High Cardiovascular Risk: a Randomized Controlled Trial.</b> Campbell et al. (19).	2023	4714	RCT	Selfmanagement education and support (SMES) som konstruerats av reklamfirma. Meddelanden från fiktiv utifrån självrapporterade hälsodata, hälsofrämjande varor hemskickade och tillgång till hälsowebsida med personliga hälsodata.	Medelålder: 74,4 (SD 6,4) Män: 53,2%	Det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende följsamhet till statiner. I interventionsgruppen hade 68,8% hög följsamhet och motsvarande siffra i kontrollgrupp var 68%.	36 mån

<b>A digital health intervention for cardiovascular disease management in primary care (CONNECT) randomized controlled trial. Redfern et al. (20).</b>	2020	934	RCT	Interaktiv applikation med personliga hälsodata och riskberäkningar samt patientens mediciner.	Medelålder: 67,6 (SD +- 8,1) Män: 77%	Det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende följsamhet till statiner. I interventionsgruppen hade 28,9% hög följsamhet och motsvarande siffra i kontrollgruppen var 28,3%	12 mån
<b>Do physician incentives increase patient medication adherence? Kong et al. (21).</b>	2020	8935	RCT	Ersättning till läkare baserat på patientföljsamhet. Det testades dels till specifika läkemedelsgrupper och dels om följsamheten ökade i någon av tre läkemedelsgrupper.	Patientvariabler som medelålder och kön har ej redovisats i studien.	Det fanns ingen signifikant effekt på följsamhet med ersättning på 50 dollar per patient och läkemedelsklass. I interventionsarmen var 68,5% följsamma och motsvarande siffra i kontrollarmen var 68%	12 mån
<b>Effectiveness of the Ready to Reduce Risk (3R) complex intervention for the primary prevention of cardiovascular disease: a pragmatic randomised controlled trial. Byrne et al. (22).</b>	2020	212	RCT	Patienter fick gruppbildning om medicinföljsamhet, livsstil och kardiovaskulär risk. Därefter 44 veckor med medicinpåminnelser samt motiverande sms och två träffar med "support-coach".	Medelålder: 63,9 år (SD +- 7,2). Män: 46%	Man såg ingen skillnad i följsamhet mellan grupperna med urintest (OR 1.02, 95% CI 0.34 to 3.06, p = 0,968) eller med MMAS.	12 mån
<b>Informed shared decision-making programme for patients with type 2 diabetes in primary care: cluster randomised controlled trial. Buhse et al. (23).</b>	2018	279	RCT	Införande av "shared decision making" för typ 2-diabetespatienter i primärvården. Beslutshjälpverktyg, en gruppbildning och ett strukturerat läkarbesök.	Medelålder interventionsgrupp : 59,5 år. Medelålder kontrollgrupp: 58,7 år. Män i interventionsgrupp : 54,6%. Män i kontrollgrupp: 53,9%	Man såg ingen skillnad avseende följsamhet mellan grupperna. Följsamheten var hög i båda grupperna. Hög statinföljsamhet sågs hos 91% av patienterna	6 mån
<b>Cluster randomized controlled trial of Delayed Educational Reminders for Long-term Medication Adherence in ST-Elevation Myocardial Infarction (DERLA-STEMI). Schwalm et al. (25).</b>	2015	852	RCT	Automatiserade utskick av utbildningsmaterial samt påminnelser till patient och patientens allmänläkare.	Medelålder 63 år. Män 71%	Det sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende följsamhet till statiner. God följsamhet sågs hos 89,2% i interventionsgrupp och 90,8% i kontrollgrupp.	12 mån
<b>Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. Selak et al. (26).</b>	2014	513	RCT	Kombinationsbehandling med en av två kombinationsbehandlingar. 1: Acetylsalicylsyra + simvastatin + lisinopril + hydroklortiazid 2: Acetylsalicylsyra + simvastatin + lisinopril + atenolol	Medelålder: 62. Män: 61% i interventionsgrupp och 66% i kontrollgrupp.	Det sågs en icke-signifikant högre följsamhet hos interventionsgrupp (94% följsamma) jämfört med kontrollgrupp (89%). p=0,06	12 mån
<b>Changing Results—Engage and Activate to Enhance Wellness: A Randomized Clinical Trial to Improve Cardiovascular Risk Management. Itturalde et al. (27).</b>	2014	647	RCT	Tre gruppträffar för patientaktivering, en session med interventionspersonal på distans, individuell vårdplan för patienten, elektronisk patientportal, rollspel med mera.	Medelålder 59,7 Kvinnor: 54,2% av interventionsgrupp och 57,8% av kontroll-grupp.	Det sågs icke-signifikant skillnad avseende patientföljsamhet till statiner. God följsamhet sågs hos 54,1% i interventionsgruppen och 54% i kontrollgruppen.	12 mån
<b>Shared decision making for patients with type 2 diabetes: a randomized trial in primary care. Branda et al. (24).</b>	2013	103	RCT	Införande av "shared decision making aid" för typ 2-diabetespatienter i primärvården. Beslutshjälpmedlet användes vid läkarbesöket i interventionsgruppen.	Medelålder: 57,9% i interventionsgrupp och 57,3% i kontroll-grupp. Män: 70% i interventionsgrupp och 52% i kontrollgrupp.	Det kunde inte påvisas någon statistiskt signifikant skillnad i följsamhet mellan grupperna. God följsamhet sågs hos 80% i interventionsgruppen och hos 64% i kontrollgruppen, men analysen innehöll för få patienter. p>0,99	6 mån

A cluster randomized controlled Trial to Evaluate an Ambulatory primary care Management program for patients with dyslipidemia: the TEAM study. Villeneuve et al. (28).	2010	225	RCT	Samarbetsmodell mellan allmänläkare och farmaceut	Medelålder: 59,3 i interventionsgrupp och 62,2 i kontrollgruppen. Män: 64% av interventionsgrupp och 60% av kontrollgrupp.	Det sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende följsamhet till statiner. God följsamhet sågs hos 72% i interventionsgrupp och 68% i kontrollgrupp.	12 mån
The Statin Choice decision aid in primary care: A randomized trial. Mann et al. (29).	2010	150	RCT	"Statin choice" hjälpverktyg för riskskattning användes vid läkarbesök i interventionsgruppen.	Medelålder: 58 år (SD:11,5) Kvinnor: 58%.	Det sågs ingen signifikant skillnad avseende patientföljsamhet till statiner. Vid 6-månaders-uppföljning sågs god följsamhet till statiner hos 80% av patienterna, utan skillnad mellan grupperna.	6 mån
The Collaborative Cardiovascular Risk Reduction in Primary Care (CCARP) Study. Evans et al. (30).	2010	176	RCT	Samarbetsmodell mellan allmänläkare och farmaceut.	Medelålder: 60 år Män: 83% i interventionsgrupp och 78,4% i kontrollgrupp	Det fanns ingen skillnad i patientföljsamhet till statiner mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. God följsamhet sågs hos 73,1% i interventionsgruppen och hos 80% i kontrollgruppen. p=0,333	6 mån

**Förkortningar:**

RCT = Randomized controlled trial

SD = Standard deviation

IVR = Interactive voice recognition

RR = Relative risk

OR= Odds ratio

CI = Confidence interval

MMAS = 8-item Morisky medication adherence scale

## Referenslista

1. Anitschkow N. Über die veränderungen der kaninchenaorta bei experimenteller cholesterinsteatase. *Beitr Pathol Anat.* 1913;56:379-404.
2. Adler I. FURTHER STUDIES IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS. *Journal of Experimental Medicine.* 1917;26(4):581-602.
3. Leary T. Pathology of coronary sclerosis. *American Heart Journal.* 1935;10(3):328-37.
4. Gofman JW, Lindgren F, Elliott H, Mantz W, Hewitt J, Strisower B, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science.* 1950;111(2877):166-86.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *The American Journal of Medicine.* 1977;62(5):707-14.
6. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-93.
7. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Medica Scandinavica.* 1938;95(S89):75-84.
8. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47.
9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-9.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
11. Sabaté E, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.
12. Berglind IA, Kieler H, Linder M, Sundström A, Wettermark B, Citarella A, et al. Värdet av statiner– användningsmönster och följsamhet vid behandling. SNS, Stockholm. 2013.
13. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology.* 2005;8(1):19-32.
14. Yan LL, Gong E, Gu W, Turner EL, Gallis JA, Zhou Y, et al. Effectiveness of a primary care-based integrated mobile health intervention for stroke management in rural China (SINEMA): A cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2021;18(4):e1003582.
15. Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Gastelurrutia M, Calvo B, Ramírez D, Cantero I, et al. Effect of health professional intervention on adherence to statin use according to the cause of patient non-adherence. *International journal of clinical pharmacy.* 2020;42(2):331-5.
16. Heng WK, Ng YP, Ooi GS, Habshoh J, Nurazlin J, Nor Azah MN, et al. Comparison of the efficacy and level of adherence for morning versus evening versus before bedtime administration of simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Medical journal of Malaysia.* 2019;74(6):477-82.
17. Vollmer WM, Owen-Smith AA, Tom JO, Laws R, Ditmer DG, Smith DH, et al. Improving adherence to cardiovascular disease medications with information technology. *American journal of managed care.* 2014;20(11 Spec No. 17):SP502-10.
18. Cass A, Patel A, Rodgers A. A pragmatic trial of a polypill-based strategy to improve adherence to indicated preventive treatments among people at high cardiovascular disease risk. *Nephrology (Carlton, Vic).* 2013;18:33.
19. Campbell DJT, Tonelli M, Hemmelgarn BR, Faris P, Zhang J, Au F, et al. Self-management Support Using Advertising Principles for Older Low Income Adults at High Cardiovascular Risk: a Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2023.
20. Redfern J, Coorey G, Mulley J, Scaria A, Neubeck L, Hafiz N, et al. A digital health intervention for cardiovascular disease management in primary care (CONNECT) randomized controlled trial. *NPJ digital medicine.* 2020;3(1).

21. Kong E, Beshears J, Laibson D, Madrian B, Volpp K, Loewenstein G, et al. Do physician incentives increase patient medication adherence? *Health services research*. 2020;55(4):503-11.
22. Byrne JL, Dallosso HM, Rogers S, Gray LJ, Waheed G, Patel P, et al. Effectiveness of the Ready to Reduce Risk (3R) complex intervention for the primary prevention of cardiovascular disease: a pragmatic randomised controlled trial. *BMC medicine*. 2020;18(1):198.
23. Buhse S, Kuniss N, Liethmann K, Müller UA, Lehmann T, Mühlhauser I. Informed shared decision-making programme for patients with type 2 diabetes in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ open*. 2018;8(12):e024004.
24. Branda ME, LeBlanc A, Shah ND, Tiedje K, Ruud K, Van Houten H, et al. Shared decision making for patients with type 2 diabetes: a randomized trial in primary care. *BMC health services research*. 2013;13:301.
25. Schwalm JD, Ivers NM, Natarajan MK, Taljaard M, Rao-Melacini P, Witteman HO, et al. Cluster randomized controlled trial of Delayed Educational Reminders for Long-term Medication Adherence in ST-Elevation Myocardial Infarction (DERLA-STEMI). *American heart journal*. 2015;170(5):903-13.
26. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *Bmj*. 2014;348:g3318.
27. Nct. The CREATE Wellness Study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02302612>. 2014.
28. Villeneuve J, Genest J, Blais L, Vanier MC, Lamarre D, Fredette M, et al. A cluster randomized controlled Trial to Evaluate an Ambulatory primary care Management program for patients with dyslipidemia: the TEAM study. *Cmaj*. 2010;182(5):447-55.
29. Mann DM, Ponieman D, Montori VM, Arciniega J, McGinn T. The Statin Choice decision aid in primary care: a randomized trial. *Patient education and counseling*. 2010;80(1):138-40.
30. Evans CD, Eurich DT, Taylor JG, Blackburn DF. The Collaborative Cardiovascular Risk Reduction in Primary Care (CCARP) study. *Pharmacotherapy*. 2010;30(8):766-75.
31. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
32. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of Nonadherence to Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(9):1410-21.
33. Hope HF, Binkley GM, Fenton S, Kitas GD, Verstappen SMM, Symmons DPM. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0201196.
34. Lansberg P, Lee A, Lee Z-V, Subramaniam K, Setia S. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vascular Health and Risk Management*. 2018;14:91-102.
35. Sparrow RT, Khan AM, Ferreira-Legere LE, Ko DT, Jackevicius CA, Goodman SG, et al. Effectiveness of interventions aimed at increasing statin-prescribing rates in primary cardiovascular disease prevention: a systematic review of randomized clinical trials. *JAMA cardiology*. 2019;4(11):1160-9.
36. Asch DA, Troxel AB, Stewart WF, Sequist TD, Jones JB, Hirsch AG, et al. Effect of financial incentives to physicians, patients, or both on lipid levels: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;314(18):1926-35.
37. Webster RJ, Heeley EL, Peiris DP, Bayram C, Cass A, Patel AA. Gaps in cardiovascular disease risk management in Australian general practice. *Medical Journal of Australia*. 2009;191(6):324-9.
38. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(9):918-29.
39. Plakogiannis R, Cohen H. Optimal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering—Morning Versus Evening Statin Administration. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007;41(1):106-10.
40. Weymiller AJ, Montori VM, Jones LA, Gafni A, Guyatt GH, Bryant SC, et al. Helping patients with type 2 diabetes mellitus make treatment decisions: statin choice randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2007;167(10):1076-82.
41. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(4).

42. Mistry N, Keepanasseril A, Wilczynski NL, Nieuwlaat R, Ravall M, Haynes RB, et al. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2015;22(e1):e177-e93.