

Kan telefonbaserede remindersystemer øge kompliance for medicinsk behandling af type 2- diabetes?

– Et litteraturstudie



"Do you solemnly swear to listen to my advice?"

Af Johannes Daugaard Krog og Henrik Solli

Forskningstræning, hold 47, november 2020

Vejleder: Hans Christian Kjeldsen, ph.d., praktiserende læge, Grenå

Indhold

Baggrund	3
Formål	5
Metode	5
Resultater	8
Sugita et al. 2017	8
Gatwood et al. 2016	8
Arora et al. 2014	9
Vervloet et al. 2012	9
Vervloet et al. 2014	10
Diskussion	11
Gennemgang af enkeltstudier	11
Samlet vurdering	16
Måling af kompliance, forskning i kompliance og forventet effekt af interventioner	17
Implementering i almen praksis	18
Konklusion	20
Forkortelser	21
Referencer	22

Baggrund

Komplians og adhærens er begreber der beskriver, i hvilken grad patienter følger lægens behandling korrekt. På engelsk bruger man forskellige betegnelser, der afhænger af lægen og patientens rolle:¹

- Compliance - Patientens følgagtighed i forhold til lægens råd.
- Adherence - Patientens efterlevelse af en behandling der er givet samtykke til.

Adherence indbefatter således at behandlingen er ordineret i samarbejde med patienten, hvilket bedst svarer til den danske lægepraksis. Da de danske tilsvarende ord er mindre veldefinerede vælger vi for nemheds skyld, at bruge det mest kendte og udbredte ord *komplians* i denne opgave.

Lav komplians kan deles op i *bevidst*, som skyldes modvilje mod medicinen – fx pga. bivirkninger, manglende forståelse for hvorfor man får medicinen eller andet, og *ubevidst*, som skyldes misforståelser og forglemmelser.¹ Hver især tilskrives de halvdelen af årsagen til lav komplians.

Kroniske sygdomme er en stigende udfordring for sundhedssektoren i Danmark.² Dette skyldes blandt andet, at vi har, og får, flere ældre både relativt og absolut grundet længere levealder og demografisk udvikling.³ Dette kombineret med, at antallet af medicinske behandlinger for en lang række sygdomme er stigende over tid betyder, at flere mennesker skal tage flere slags medicin.

Man regner i dag med en komplians på verdensplan for medicinindtag på kun 50% ved kroniske sygdomme, hvilket giver et enormt potentiale for at forbedre sundheden hos kroniske patienter ved at øge komplians.⁴ Ifølge WHO i 2003 er der på verdensplan mere sundhed vundet ved at fremme komplians frem for at udvikle nye medicinske behandlinger for kroniske sygdomme.⁴

Som kommende speciallæger i almen medicin har vi valgt at fokusere på komplians ved type 2-diabetes af følgende grunde: Det er en sygdom som primært behandles ved egen praktiserende læge, behandlingen foregår ofte overvejende med oral medicin, behandlingen er ofte livsvarig og strækker sig over flere årtier, og lav komplians medfører et suboptimalt, evt. fatalt sygdomsforløb.⁵ Vi vurderer, at enkelte aspekter vedrørende komplians hos type 2-diabetikere, bør kunne overføres til patienter med andre kroniske lidelser.

Igennem de sidste årtier er der forsøgt med en række forskellig interventioner med henblik på at øge komplians, og mange af disse interventioner har været meget ressourcekrævende.⁶ Videnskabelige studier på området har været af blandet kvalitet og

evidensgrundlaget er ofte sparsomt. Den samlede konklusion er at det er svært at ændre kompliance, og at det kræver målrettet individuel indsats med forskellige interventioner.

Kompliance er en kompleks størrelse, som er svært at kvantificere. I denne opgave omtales følgende metoder:

- Måling af medicinens effekt, her HbA1c. En bedring af HbA1c kan opfattes som tegn på bedre compliance, men der er flere ting end medicin som har indflydelse på HbA1c, som fx kost og motion. Metoden er simpel og billig, da patienter ofte i forvejen skal have dette målt i forbindelse med opfølgning på deres kroniske sygdom.
- Data for receptindløsning fra apotek, hvor man kan beregne et forholdstal mellem hvor mange dage en udleveret medicinæske er beregnet til (antal tabletter i æsken divideret med antal tabletter ordineret pr dag) og hvor mange dage der går indtil patienten på ny indløser en recept. I engelsksproglig litteratur betegnes dette PDC, percent of days covered. Antagelsen er, at patienten ikke køber nyt medicin før de har taget det købte, men målingen siger intet om, hvorledes medicinen er taget i forhold til dosistidspunkt eller om medicinen kasseres uden oralt indtag.
- Elektroniske pilleæsker, der registrerer tidspunkt for åbning af æsken og sender data til en server i real-time. Det er dog ikke udelukket, at nogen patienter kan vælge at åbne æsken uden at spise medicinen.
- Elektronisk medicin. Piller med chips, der ved indtagelse (typisk ved kontakt med mavesyre) sender signal til et plaster påklæbt patienten og herfra videre til en server, hver gang medicin bliver spist. Metoden må betragtes som en guldstandard for egentlig medicinindtag, men er meget omkostningstung og kræver at al vanlig medicin bliver omskiftet med såkaldt Proteusmedicin.
- Spørgeskemaundersøgelser, som fx MMAS-8.⁷ Denne giver ud fra 8 vægtede spørgsmål en score på 1-8, hvor under 6 er lav, 6-8 er medium og 8 er høj compliance. Dette er valideret til at være korreleret med patienters grundlæggende compliance og giver en pejling af, hvorfor patienten eventuelt ikke er compliant. Spørgeskemaet er dog ikke specifikt designet til monitorering af ændring i compliance over tid, da flere af spørgsmålene kortlægger grundlæggende holdninger fremfor aktuel sundhedsadfærd.

Der er således fortsat brug for viden og nye tiltag på området for at fremme compliance og sundhed hos patienter med kroniske lidelser. En god intervention beregnet til at øge compliance skal være billig og effektiv, nem at implementere og bruge, samt kunne nå ud til flest muligt. Desuden skal den være sikker i forhold til beskyttelse af data.

Den teknologiske udvikling har gjort at en stadig voksende del af befolkningen har og kan betjene egen smartphone. Teknologien i smartphones og computere bruges allerede i dag i kommunikationen mellem sundhedsvæsen og patient. Blandt andet kan nævnes "min

lægeapp", elektronisk hovedpinedagbog, barsel i hjemmet på AUH ("hjemmebarsel"), menstruationstracking, webreq (webpatient) og DANBIO (feedback-database for reumatologiske patienter). Der er udviklet flere systemer, der bruger SMS-reminder funktion til for at fremme sundhed, både til forskning og privat brug. Smartphone apps og disses notifikationsfunktioner tillader i højere grad end SMS en interaktion med brugeren, og må siges at være fremtiden. Der findes aktuelt i Apple App Store tre forskellige medicinhusker apps: En fra Apotekerforeningen, som erstatter deres SMS service og to fra et lille privat firma.

Da tredjepartsselskabers behandling af borgeres sundhedsdata herunder medicinlister, er problematisk i forhold til datasikkerhed, er det ønskeligt at en statslig instans vil kunne administrere en sådan service. Sundhedsdatastyrelsen har i samarbejde med en række sundhedsmyndigheder lavet appen "Medicinkortet", som er direkte koblet op til Det Fælles Medicinkort (FMK), og tillader borgeren at se sin aktuelle medicin og åbne recepter samt at fornye recepter.⁸ Denne app har per i dag ikke en reminderfunktion. Implementering af en reminderfunktion vil nok kræve nøje overvejelser og en del tekniske ressourcer. Det er derfor en forudsætning, at evidensen for en eventuel sundhedsgevinst i form af øget kompliance ved indføring af et smartphonebaseret remindersystem, er velundersøgt.

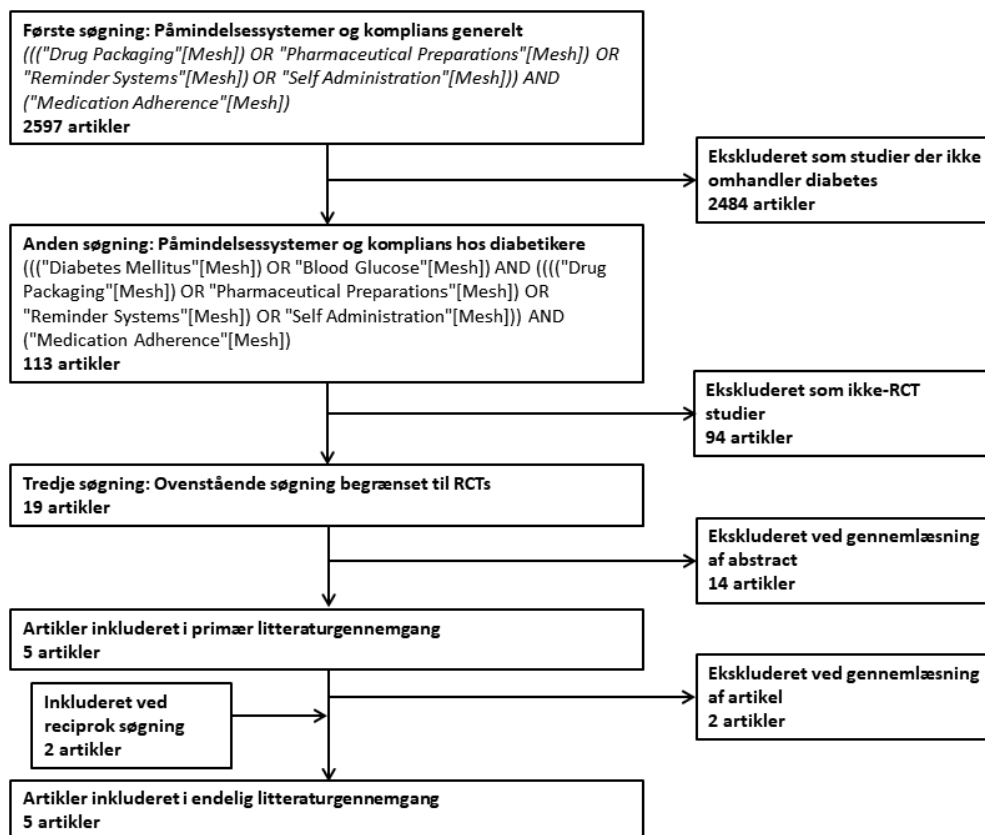
Formål

I denne opgave vil vi undersøge om der ved gennemgang af randomiserede kontrollerede studier er evidens for, at intervention i form af påmindelser -reminders på telefon, som fx apps og SMS-reminders, kan øge kompliance for medicinindtag ved kronisk sygdom repræsenteret ved type 2-diabetes.

Metode

Flowchart for litteratursøgningfasen inkluderet søgestreng er præsenteret i figur 1. Vi har anskuet den endelige søgestreng som en proces som blev til undervejs i litteratursøgningen. Blandt andet skulle den endelige mængde studier som blev gennemgået svare til opgavens forventede omfang for litteraturgennemgang på minimum 4-6 artikler. Litteratursøgningen blev foretaget i PubMed 10.9.2020.

Figur 1



Ved første søgning valgte vi at undersøge, om der var grundlag for at gå videre med litteratursøgningen, hvorfor søgestrengen blev konstrueret uden angivelse af en specifik sygdom. Dette medførte 2597 resultater, og det stod dermed klart, at søgningen burde indskrænkes. For at undgå et subjektivt udvalg, og dermed muligheden for selektionsbias, valgte vi at indskrænke søgestrengen sygdomsspecifikt.

Anden søgning medførte 113 resultater, som var et godt udgangspunkt at basere litteraturgennemgangen på. Vi ønskede en så høj evidensgrad som muligt og valgte derfor at indskrænke søgningen til kun at inkludere RCT-studier.

Ved tredje søgning blev studiepuljen reduceret til 19 artikler, alle klassificeret som RCT-studier, som vi sorterede ved gennemlæsning af abstract. Fem studier blev vurderet som relevante for at kunne besvare formålet, og disse vil blive præsenteret i det følgende afsnit. Enkelte af de 14 studier som blev ekskluderet ved abstractgennemgang, belyste interessante emner, om end de ikke er relevante for denne opgave, hvorfor de kort vil skitseres. Et studie undersøgte virkningen af en struktureret etiket på medicinemballage i forhold til komplians. Seks studier undersøgte kompliansændringer ved forskellige administrationsintervaller for oral medicin. Et studie undersøgte ændring i komplians via

personligt interview omhandlende diabetesrelaterede oplevelser. Et studie undersøgte kompliansøgning ved brug af en elektrisk pilleæske som registrerer hver enkelt administration. Et studie kvantificerede orale antikonceptiva og svær overvægts effektmødikation på lipid- og kulhydratstofskiftet. Et studie undersøgte Metformin vs placebo ved unge type 2-diabetikere. Et studie undersøgte brugen af en polypill (en personligt fremstillet pille indeholdende flere lægemidler) og dennes effekt på komplians. Et studie var et tværsnitsstudie, der belyste årsagen til lav komplians ved diabetikere. Slutteligt undersøgte et studie komplians ved SMS-reminders, men dette studie inkluderede kun type 1-diabetikere.

I den primære litteraturgennemgang gennemgik vi fem studier.⁹⁻¹³ Ved denne proces blev to studier kasseret. Det ene studie havde meget lav metodologisk kvalitet, og på trods af der i abstract blev skitseret et formål om at kortlægge medicinsk komplians, blev dette i resultatafsnittet blot nævnt med en enkelt linje uden ledsagende kvantitative data. Fokus blev i stedet rettet mod ændring af kost og fysisk aktivitet efter intervention i form af en motiverende/undervisende daglig SMS.⁹ Det andet studie som blev kasseret viste sig, på trods af at være klassificeret i PubMed som RCT, i virkeligheden at være et post-hoc studie som undersøgte særlige adfærdsmønstre alene i interventionsarmen af studiet, uden at sammenligne resultaterne med en kontrolgruppe. Det var derfor tale om in-stratum ikke-randomiseret data, og vi valgte ikke at gennemgå denne artikel, men trækker studiets fund ind i diskussionen.¹⁰

Ved reciprok søgning i de gennemgåede studiers referencer fremkom tre yderligere studier, som blev vurderet til at kunne belyse vores problemformulering.¹⁴⁻¹⁶ Årsagen til, at disse studier ikke blev fundet i den tredje søgning, skyldes sandsynligvis, at de alle bruger MeSH-terminen "Text-message" fremfor fx "Reminder system", og, på trods af at have mål for medicinsk komplians som deres effektmål, ikke bruger MeSH-terminen "Medical adherence." Af disse tre artikler var et studie utilgængelig for tilgang via Det Kongelige biblioteks adgangsmuligheder,¹⁴ hvorfor to studier blev optaget i puljen af gennemgåede studier.^{15,16}

Det ældste studie i anden og tredje søgning var dateret 2005. Dette skyldes nok, at MeSH-terminen medication adherence først blev introduceret i 2009, og enkelte studier publiceret i årene op til dette retroaktivt har tilknyttet denne term. MeSH-terminen et hierarkisk niveau over medication adherence, patient compliance, blev introduceret i 1975, men denne er meget uspecifik, og indbefatter blandt andet patientudeblivelse til ambulante besøg mm. Det tidligste studie som blev inkluderet i vores litteraturgennemgang er fra 2012 og det seneste er fra 2020. Dette vidner nok om, at mobiltelefon først er blevet alment udbredt på verdensplan i løbet af de to sidste årtier.

Resultater

Alle gennemgåede artikler, er randomiserede kontrollerede studier, der analyserer data efter intention-to-treat princippet, hvor alle randomiserede personer indgår i databehandling. Endepunkter belyses kun, såfremt de måler på kompliance eller har relevans for bredere diskussion. Decimaltal afrundes til nærmeste hele tal. Konfidensintervaller og p-værdier er oplyst, når relevant og angivet i artikel. Alle HbA1c værdier er omdannet til mmol/mol, som er den brugte enhed i Danmark, med mindre der er konfidensinterval bagefter tallet.

Effect of text messages to improve health literacy on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled pilot trial. Sugita H et al. Nagoya J Med Sci. 2017¹⁵

Studiepopulation: Inkluderede patienter over 18 år med type 2-diabetes og HbA1c ved baseline >48, som tager oral antidiabetika og/eller injektionsmedicin med fravær af depression. Rekrutteret under et mindst 2 ugers diabetesskoleforløb ved Yamanashi-sygehuset i Japan.

Intervention: Fra baseline, udskrivelse fra diabetesskoleforløb, og 6 måneder frem modtog interventionsgruppen to ugentlige SMS-beskeder som opfordret til at søge kundskab om og reflektere omkring diabetes. Kontrolgruppen modtog to ugentlige SMS-beskeder som nøgternt mindede patienterne om at tage deres medicin.

Effekt mål: Primære endepunkt: ændring i MMAS-8. Sekundært endepunkt: ændring i målt "Health literacy", ændring i "self-efficacy" og ændring HbA1c-niveau.

Resultater: 63 Patienter opfyldte inklusionskriterierne, 41 blev randomiseret til hhv intervention (n=21) og kontrol (n=20). Ændring i MMAS-8 fra baseline til end of follow-up var hhv +12% for interventionsgruppen og +14% for kontroller (p=0.78). Der blev ikke fundet signifikante forskelle i primære eller sekundære endepunkter. HbA1c faldt for begge grupper, hhv -27% og -20% (p=0.29).

The impact of tailored text messages on health beliefs and medication adherence in adults with diabetes: A randomized pilot study. Gatwood J et al. Res Social Adm Pharm. 2016¹¹

Studiepopulation: Inkluderede type 1- og 2-diabetikere i alderen 21-64 år med HbA1c >64, som tager oral antidiabetika, har minimum én glemt medicin dosis over de sidste 30 dage og har fravær af betydende kardiovaskulær komorbiditet. Rekrutteret via databaseudtræk af elektroniske patientjournaler i Michigan, USA. Studiepopulationen bestod overvejende af hvide og afro-amerikanere med en husstandsindtægt under 50.000 dollars pr. år.

Intervention: Interventionsgruppen modtog en daglig skræddersyet SMS i 90 dage. Beskedens indhold er baseret på, den information/motivation patienterne i interventionsgruppen efterspurgte i et spørgeskema uddelt til denne arm ved baseline.

Tidspunktet for SMS-modtagelse var timet med ordinationstidspunkt for oral antidiabetika. Kontrolgruppen modtog standardbehandling.

Effektmål: Ændringer i helbredsforestillinger og -holdninger målt ved spørgeskema samt PDC ved 3 separate 90-dages perioder (baseline, studieperiode og post-studieperiode).

Resultater: 75 patienter opfyldte inklusionskriterierne og af disse randomiseredes 24 til intervention og 24 til kontrol. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i ændringer af helbredsforestillinger og -holdninger. Komplet receptudtræk var kun tilgængeligt for 10 patienter i hver gruppe. Både interventionsgruppen (-5.7%) og kontrolgruppen (-12.4%) havde faldende kompliance fra baseline til end of follow-up målt ved receptfornyelse uden signifikant forskel i compliance mellem de to arme.

Trial to examine text message-based mHealth in emergency department patients with diabetes (TExT-MED): a randomized controlled trial. Arora S et al. Ann Emerg Med. 2014¹⁶

Studiepopulation: Inkluderede type 2-diabetikere over 18 år med dårlig kontrolleret sygdom (HbA1c > 64), og fravær af psykisk sygdom, kritisk sygdom og graviditet. Studiepopulationen blev rekrutteret fra et "safety-net" hospital i Los Angeles, USA og bestod overvejende af primært spansktalende latino-amerikanere (70%) med lav indkomst og uden sundhedsforsikring som benyttede akutafdelingen uvisiteret til både akutte og ambulante problemstillinger.

Intervention: 2 daglige SMS'er med diverse temaer som motivation, uddannelse, medicinreminders, livsstilsforandringer samt trivia under follow-up perioden på 6 måneder. Kontrolgruppen modtog standardbehandling.

Effektmål: Primære endepunkt: ændring i HbA1c. Sekundære endepunkt: spørgeskemabesvarelser med ændring i compliance målt ved MMAS-8, self-efficacy, performance self-care tasks, livskvalitet, diabetesspecifik kundskab, antal besøg i akutafdelingen, patienttilfredshed.

Resultater: 153 patienter opfyldte inklusionskriterierne, af disse blev 128 randomiseret til hhv intervention (n=64) og kontrol (n=64). Interventionsgruppen faldt i gennemsnitlig HbA1c fra 87 til 76 og kontrolgruppen faldt fra 85 til 78. I artiklen angives dette til en difference mellem grupperne på 0.45 procentpoint (95% CI (-0.27) - 1.17) efter gammel måling. Ved stratificeret analyse af latino-amerikanere isoleret var effekten af interventionen større, med fald i gennemsnitlig HbA1c hhv. 85 til 74 og 85 til 80 (p=0.025). Forskel i ændring i MMAS-8 var +1.1 (95% CI 0.1 - 2.1). Interventionsgruppen benyttede i mindre grad uvisiterede besøg i akutafdelingen sammenlignet med kontroller. Forfatterne fandt generelt, at sundhedsgevinsten for interventionen var størst blandt den etniske gruppe latino-amerikanere. Patienttilfredsheden for at modtage SMS'er var meget høj.

SMS reminders improve adherence to oral medication in type 2 diabetes patients who are real time electronically monitored. Vervloet M et al. Int J Med Inform. 2012¹²

Studiepopulation: Inkluderede type 2-diabetikere med PDC under 80% mellem 18 og 65 år, som havde brugt oral antidiabetika i mindst 1 år. Patienterne blev rekrutteret fra flere

apoteker i forbindelse med medicinudlevering.

Intervention: Interventionsgruppe fik udleveret en såkaldt RTMM medicin dispenser, der kan registrere tidspunkt for hver åbning af dispenseren og dermed monitorere kompliance. Hvis ikke dispenseren åbnes inden for et af patienten sat tidsvindue på 45 min til 4 timer sendes SMS-reminder til patienten. Kontrolgruppen blev monitoreret på lignende måde, men modtog ikke SMS ved forglemmelse. Patienterne blev fulgt i 6 måneder.

Effektmål: Tre primære endepunkter: 1) Antal hele dage uden medicinindtag 2) Andel af missede medicindoser pr ordinerede medicindosis 3) Andel af indtagne medicindoser som faldt inden for tidsvinduet for medicinordinationen. Sekundære endemål: 4) medicinindtag 15, 30 og 60 min efter afsendelse af SMS-reminder samt brugeroplevelse med SMS-reminders.

Resultater: 415 patienter opfyldte kriteriet om PDC under 80%, disse blev randomiseret til hhv intervention (n=207) og kontrol (n=208). Efter frasortering af patienter (uden mobiltelefon, med sprogbarriere eller som i mellemtiden havde stoppet behandlingen med antidiabetika) blev 181 interventions-patienter og 191 kontrol-patienter forsøgt kontaktet via apoteket. Af disse blev der oprettet kontakt til og indhentet informeret samtykke fra 65 i interventionsgruppen og 54 i kontrolgruppen.

- 1) Antal dage uden medicinindtag trendede til at være lidt mindre for interventionsgruppen – 11.9 dage mod 13.8 dage i kontrolgruppen ($p=0.28$).
- 2) Andelen af missede doser per ordineret dosis trendede mod fordel til interventionsgruppe - 15% mod kontrolgruppens 19% ($p=0.65$).
- 3) SMS-gruppen indtog signifikant flere doser inden for den ordinerede tidsperiode, 57%, sammenlignet med kontroller 43% ($p=0.003$). Det er værd at notere, at SMS-reminder først afsendes efter ordinationens tidsvindue er udløbet, og at denne forskel dermed ikke skyldes respons på SMS-reminderen tilknyttet den enkelte dosisadministration.
- 4) Når patienter modtager en SMS-reminder tager 27% af disse medicinen efter 15 min, 35% efter 30 min, 46% efter 60 min. Dette sammenholdes ikke med kontrolgruppen på trods af at data foreligger.

Short- and long-term effects of real-time medication monitoring with short message service (SMS) reminders for missed doses on the refill adherence of people with Type 2 diabetes: evidence from a randomized controlled trial. Vervloet M et al. Diabet Med. 2014¹³

Studiepopulation: Studiet benytter samme studiepopulation som samme forfatters studie fra 2012, blot indgår i dette studie tre arme i stedet for to. De to arme fra tidligere studie kaldes nu SMS-gruppe (tilsvarende interventionsgruppen i 2012-studiet), Non-SMS-gruppe (tilsvarende kontrolgruppen i 2012-studiet) og den nye tredje arm kaldes kontrolgruppen. Den blev rekrutteret sammen med de andre grupper og kort nævnt uden yderligere beskrivelse i 2012-studiet.

Intervention: Intervention som beskrevet i 2012-studie. Kontrolgruppen modtog standardbehandling uden RTMM.

Effektmål: Primært endepunkt: Receptfornyelse målt ved PDC 1 og 2 år efter baseline.

Resultater: Randomisering og rekruttering svarer til det beskrevne for 2012-studiet, kontrolgruppen blev dannet på samme måde, og indeholdt 57 personer. Ved baseline var gennemsnitlig kompliance ens for de 3 grupper - 63% for SMS-gruppen, 63% for non-SMS-gruppen og 61% for kontrolgruppen. Efter 1 år var kompliance hhv 80%, 73% og 65% for de tre grupper. SMS-gruppen var statistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen efter 1 år ($p < 0.001$), og statistisk signifikant forbedret fra baseline ($p < 0.001$). Non-SMS-gruppen var kun grænsestatistisk signifikant forskellig fra kontrolgruppen efter 1 år ($p = 0.06$). Efter to år bibeholdt SMS-gruppen sin øgede compliancegrad på 80% sammenlignet med kontrolgruppens 68% ($p < 0.001$). Non-SMS-gruppen var faldet ned til niveau med kontrolgruppen (66%).

Diskussion

Gennemgang af enkeltstudier

Effect of text messages to improve health literacy on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled pilot trial. Sugita H et al. Nagoya J Med Sci. 2017¹⁵

Studiets grundlæggende design er problematisk af flere grunde. Alle medvirkende har været indlagt i diabetesoplysning i mindst 2 uger inden intervention. Desuden får begge arme SMS-reminder, og den eneste forskel er indholdet af SMS'erne jf. resultatafsnit. Dette betyder, at der måles på en lille forskel i intervention umiddelbart i forlængelse af en meget indgribende, og ressourcekrævende intervention, som har god effekt - begge grupper falder meget i HbA1c i løbet af follow-up tiden. Dette giver risiko for bias mod ingen effekt af intervention. SMS'erne fokuserer på både farmakologiske og non-farmakologiske tiltag, hvorfor effekten på HbA1c kan skyldes meget andet end øget compliance i forhold til daglig dosis.

Studiepopulationen er kun 41, hvilket gør det meget usandsynligt at finde statistisk signifikant data. Primært outcome er ændring i MMAS-8-score, hvilket er problematisk jf. baggrund.

På trods af randomisering er interventionsgruppen signifikant længere indlagt inden studiestart sammenlignet med kontrolgruppen - hhv 28 og 16 dage. Årsagen til dette er ikke belyst. Hvis længden af indlæggelsen afhænger af patientens økonomi og ressourcer vil dette kunne føre til bias mod overestimering af effekt. Omvendt vil bias kunne gå mod underestimering, hvis længden af indlæggelse kun afhænger af patientens behandlingsbehov.

Studiet kigger på svært dysregulerede patienter – gennemsnitlig HbA1c i begge arme er 79. Dette er meget højt, hvilket gør det svært at applicere til almen praksis, da disse patienter i Danmark ofte behandles på sygehus.

Der blev fundet trend for interventionens effekt, men ikke signifikant, hvilket er forventeligt jf. ovenstående.

The impact of tailored text messages on health beliefs and medication adherence in adults with diabetes: A randomized pilot study. Gatwood J et al. Res Social Adm Pharm. 2016¹¹

Designet har flere problemer. Studiet rekrutterer på baggrund af selvrapporteret dårlig kompliance i form af mindst en misset dosis de sidste 30 dage. Dette er en meget lav tærskel for inklusion og vil inkludere stort set alle uanset compliance, hvilket slører effekten af interventionen. På trods af dette indgår kun patienter med relativt svær sygdom - HbA1c > 64, hvilket måske kan have en sammenhæng med dårlig compliance, men kan skyldes mange andre faktorer.

Der inkluderes kun patienter op til 64 år. Argumentet er, at patienter ældre end dette ikke ville kunne bruge interventionen, men at fremtidens ældre sandsynligvis vil kunne håndtere dette. Applicerbarheden for en stor del af almen praksis' målgruppe kan således ikke belyses. Studiet kunne fint have inkluderet ældre patienter og herefter stratificeret efter behov.

Studiet skelner ikke mellem type 1- eller 2-diabetes, og laver ikke subanalyser på de to sygdomme, hvilket er problematisk. Kort sagt er type 1-diabetes en sygdom, som kræver høj grad af selvmonitorering og behandling af specialist. Dårlig regulering af type 1-diabetes kan relativt hurtigt og akut føre til alvorlig sygdom, hvor dette er noget mere sjældent for type 2-diabetes. Det må derfor antages, at være forskellige mekanismer der driver manglende compliance for de forskellige sygdomme. At sammenblende disse to patientpopulationer vil kunne give bias mod underestimering af intervention.

Follow-up afsluttes efter 90 dage, hvilket er meget kort tid. Rekruttering til et compliancestudie må, uanset om der modtages intervention eller ej, formodes at kunne medføre en kort periode, hvor patienter er særligt opmærksomme på deres sygdom og mere motiverede for at ændre sig. Denne øgede opmærksomhed vil formentligt klinge af over tid. Samtidig er 90 dage en kort periode til at lade interventionen virke. Begge dele kan føre til bias mod en underestimering af interventionens effekt.

Det fremgår ikke af artiklen i detaljer, hvad spørgeskemaer om helbredsforestillinger og -holdninger dækker over. Der refereres blot til et tidligere studie fra samme gruppe. Der forklares heller ikke, hvordan man skal tolke den score de angiver. Der findes ikke signifikant forskel mellem de to grupper, men der ses dog tendens til forbedring i

interventionsgruppen i forhold til kontroller på næsten alle punkter. Jf. ovenstående kan det ikke afvises at et bedre designet studie ville finde signifikant effekt af intervention.

Der kan kun findes komplet PDC data på 20 ud af de 43 analyserede patienter. Begge grupper har meget høj gennemsnitlig PDC på over 80% ved baseline, som støt falder til mellem 60 og 70 i løbet af studiet. Dette kunne tyde på, at dem der kan trækkes data fra er en selekteret gruppe med en særlig sundhedsadfærd. Det belyses ikke i artiklen, hvad der muliggør dataudtræk på denne subgruppe

Da mange mennesker køber medicin til måneder af gangen giver et PDC udtræk før, under og efter et 3-måneders forløb ikke ret god mening. Muligvis kunne de inkluderede have købt medicin til 3 måneder umiddelbart før studiet, bruge 75% af deres medicin i løbet af studiet, og derfor ikke have brug for at indløse en ny recept før en måned efter studiet. De vil således have en reel kompliance på 75%, men målt PDC ved end of follow-up er 0%.

Der kan jævnfør ovenstående ikke med sikkerhed konkluderes noget ud fra studiet, hverken hvad angår ændrede helbredsforestillinger og -holdninger, eller PDC.

Trial to examine text message-based mHealth in emergency department patients with diabetes (TEXT-MED): a randomized controlled trial. Arora S et al. Ann Emerg Med. 2014¹⁶

Studiepopulation er større end flere af de andre studier (128), men mangler stadig power og opnår ikke mange signifikante resultater. Der er relativt beskedent frafald, hvilket måske kan skyldes, at der kompenseres med \$175 for at deltage, svarende til 22 timers arbejde på mindsteløn i USA. Der er dog ikke grund til at tro, at belønningen skulle give bias i studiet.

Der ses udelukkende på meget dårligt uddannede patienter med lav indkomst. Dette gør gruppen mere ensartet og øger sandsynligheden for at finde signifikant data. Da der ikke er noget belæg for at tro, at højtuddannede patienter med høj indkomst ikke skulle have gavn af interventionen ville det dog være en fordel også at inkludere denne gruppe og få større antal patienter med i studiet.

Studiets SMS-reminder fokuserer ikke udelukkende på et reminder system, men forsøger også at forbedre sygdomsforståelse. Som endepunkt bruges HbA1c, der afhænger af flere faktorer end medicinkompliance alene og det er således usikkert om studiet belyser det, som vi gerne ville undersøge i denne opgave.

Studiet benytter MMAS, som monitoreringsværktøj for compliance, hvilket er problematisk jf. baggrund. Der findes trend mod bedring af compliance.

Studiet kan ikke påvise en statistisk signifikant effekt af remindersystemets på kompliance i forhold til medicinindtag, men det giver en vis evidens for, at simple standardiserede SMS'er kan have positiv effekt på sundhed og bliver set positivt på af patienter på under 64 år med lav indkomst og lavt uddannelsesniveau, som samtidig er villige til at deltage i et studie.

SMS reminders improve adherence to oral medication in type 2 diabetes patients who are real time electronically monitored. Vervloet M et al. Int J Med Inform. 2012¹²

Studiet inkluderer patienter på baggrund af lav grad af PDC fremfor dysreguleret diabetes, hvilket er et mere direkte mål for compliance. Omvendt er det en gruppe, der kan være svær at flytte. Vigtigst er dog, at den undersøger den gruppe, hvor der er en stor sundhedsmæssig effekt ved at intervenere.

Populationen er fundet i den brede Hollandske befolkning, der er sammenlignelig med den danske. Der intervenseres real time via RTMM kun i situationer med manglende compliance. Problemet med RMTT er, at det i sig selv er en intervention, som virker til at være meget effektiv, hvilket slører effekten af reminderfunktionen i sig selv. Vi kan ikke direkte måle på compliance uden at forbedre den.

Der ses stort frafald hos patienter, der møder inklusionskriterierne. Over halvdelen, der burde kunne inkluderes i studiet, bliver aldrig inkluderet, fordi apoteket ikke kan få fat i dem per telefon. Apotekerne svinger mellem at kunne få fat på 6% og 67% af egnede patienter. Det store frafald er problematisk, da der er stor risiko for at der ikke måles på en repræsentativ del af befolkningen.

Studiet har objektivt målbare endepunkter, som afspejler forskellige problemstillinger ved compliance, hvor der findes både signifikante og ikke-signifikante forskelle som samlet peger på at interventionen har positiv effekt på compliance. Som i de andre studier mangler der deltagere. Mærkeligt nok viser studiet kun data for compliance, som gennemsnit for hele interventionsperioden. Det ville være meget interessant at se forskelle i compliance for den første og sidste måned under interventionen.

Kontrolgruppens compliance bedres i sig selv betydeligt. Dette er formentlig pga. effekten af RMTT, der både er en doseringsæske og en påmindelse om at de bliver overvåget. Forskellen blandt grupperne er signifikant, når det drejer sig om at tage dosis til tiden, hvilket giver god mening med et remindersystem. Det vises, at mange doser tages umiddelbart efter reminder er modtaget.

Fra et lavt statistisk power og stort frafald er det et gennemarbejdet og godt studie, der viser en betydelig effekt af remindersystem på den population, den undersøger, når remindersystemet parres med RTMM.

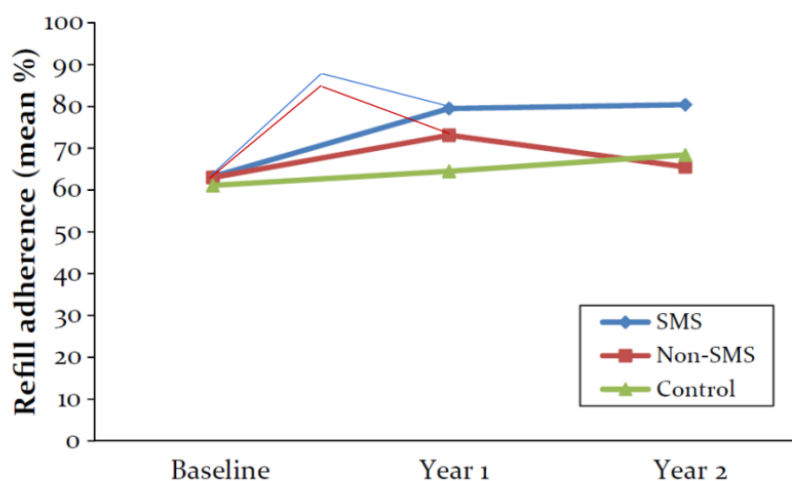
Short- and long-term effects of real-time medication monitoring with short message service (SMS) reminders for missed doses on the refill adherence of people with Type 2 diabetes: evidence from a randomized controlled trial. Vervloet M et al. Diabet Med. 2014¹³

Da studiepopulationen i dette studie er den samme som 2012-studiet fra samme forfattergruppe, er der de samme problemer i forhold til fx frafald. Dette studie inkluderer dog en tredje arm, så effekten af RTMM kan isoleres ved at sammenlignes non-SMS-gruppen med kontrolgruppen.

Det vises i studiet at der er en varig statistisk signifikant og klinisk betydende effekt på komplians 1½ år efter at have været i SMS-gruppen. Dette er overraskende, da den umiddelbare tese er, at remindere er noget der virker her og nu. Her er der noget der tyder på, at remindere kan være med til at skabe nye vaner. Studiet belyser også behovet for langtids-follow-up på kompliansstudier.

Der bruges PDC-udtræk ved baseline samt efter hhv 1 og 2 år, men ikke ved slutningen af interventionsperioden (6 måneder efter baseline). Dette vil have vist effekten umiddelbart efter intervention. I 2012-studiet er komplians i form af doser taget i forhold til doser ordineret i gennemsnit hhv. 86% og 81% for SMS- og Non-SMS-gruppen. Da dette er kompliansen for hele interventionsperioden i gennemsnit og PDC for begge grupper starter på 63% er PDC antageligt i dette leje eller højere i slutningen af interventionsperioden.

Nedenfor ses figur 2 fra artiklen. Ved at gøre den antagelse, at RTMM-data for proportion af indtagne doser i forhold til de ordinerede kan sammenlignes direkte med de indtegnende PDC-datapunkter, har vi tilføjet de nævnte procentværdier til tiden 6 måneder efter baseline, som er interventionstidens slut (trukket op med tynde linjer). Den oprindelige figur viser at komplians for SMS-gruppen blot går op efter intervention og bliver oppe. Den redigerede figur viser et lidt andet billede, hvor en del af den initielle effekt forsvinder et halvt år efter intervention, som herefter stagnerer og fastholdes. Dette initiale fald kan muligvis forklares ud fra den positive effekt som RTMM har på komplians i SMS- og non-SMS-gruppen. Tendensen til at komplians stiger i kontrolgruppen over tid er forventet, da den er set i tidligere studier.¹⁷ Det skyldes formentligt, at komplians for den enkelte patient forventes, at stige i takt med, at de lærer deres sygdom bedre at kende.



Alt i alt vurderes det, at remindersystemer på telefon har en plads i at øge kompliance hos den undersøgte gruppe 1½ år efter interventionsstop og muligvis længere.

Samlet vurdering

Denne opgave gennemgår i alt 5 artikler baseret på 4 studiepopulationer. De 2 studier på den samme hollandske population vurderes, at være af ret høj kvalitet, mens resten af studierne vurderes, at være af dårligere kvalitet. Det er ikke muligt, at sammenligne studierne direkte med et samlet vægtet estimat.

Generelt inkluderede studierne for få patienter i forhold til at opnå statistisk signifikante resultater. Der blev dog i flere artikler fundet mange trends og flere signifikante fund mod positiv effekt på compliance ved brug af remindersystemer. Der blev ikke fundet nogen negative effekter eller bivirkninger ved brug af de undersøgte interventioner.

Fire studier havde kun en interventionstid på 6 måneder eller kortere. Sammenholdt med de få deltagere i hvert studie, kan det formodes at den korte interventionstid skyldes praktiske og/eller økonomiske forhold. Seks måneders indsats er tæt på at være ligegyldigt i forhold til langtidseffekterne ved komplikationer og død som følge af type 2-diabetes. En langtidseffekt er essentiel for at interventionen for complianceøgning skal gavne patienten, enten ved at interventionen vedvarende ændrer sundhedsholdninger og handlemønstre til vedvarende forhøjet compliance, eller at selve interventionen vedvarer i længere tid, eventuelt livslangt.

Alle studier har problemer med at få de egnede patienter til at indgå i studiepopulationen. Dette giver risiko for bias, da det er sandsynligt, at de personer, der gerne vil indgå i et studie vil reagere mere positivt på en compliancefremmende intervention end baggrundsbefolkningen. Omvendt vil de formentligt også være mere compliant og tættere på deres potentielle compliance. Dette ses fx ved, at Vervloet et al 2012 finder PDC baseline på 63 % mod de forventede 50% på trods af, at de på forhånd har fravalgt alle med compliance over 80%. Betydningen af disse effekter er usikker.

Tre af studierne benytter biokemisk dysregulerede type 2-diabetikere som et af inklusionskriterierne til studiepopulationerne. Studiernes rationale er, at de mest dysregulerede og/eller mindst compliant patienter vil kunne rykkes længst og dermed have den største gevinst af interventioner. Ovenstående bør have in mente i forhold til vurdering af ekstern validitet; muligvis rykker interventionen ikke nær så meget i den brede befolkning som der skitseres i artiklerne. Videre er HbA1c problematisk som inklusionskriterie, da det som skitseret i baggrundsafsnittet ikke direkte måler lav

komplians, men dysreguleret sygdom, som igen kan være influeret af bl.a. dårlig diæt, manglende motion, fejlmedicinering/underbehandling (trods god komplians) osv.

Loss to follow-up lå på mellem ca. 5 og 32%, hvilket vurderes forventeligt i forhold til denne type studier. Samtlige artikler finder, at patienter som frafalder under studieperioden ikke statistisk adskiller sig fra de patienter som forbliver i studiet, og alle artikler analyserer data efter intention-to-treat princippet.

Måling af komplians, forskning i komplians og forventet effekt af interventioner

Om en given patient tager eller ikke tager sin medicin som ordineret, er i udgangspunktet kvantitativt, men det er dyrt og svært, at måle på jf. baggrund. I flere lande inklusiv Danmark, er der så god registrering af medicin, at vi uden videre kan trække PDC-data på patienter til gavn for forskning og behandling.¹⁸ Hvis vi vil vide mere end blot, hvor stor en andel af medicin patienter køber, kan vi ikke undgå at lave en intervention. Vi ser i Vervloet et als studier, at RMTT i sig selv øger komplians betydeligt.

Dertil kommer den udfordring, at interventionen (SMS-reminder eller lignende) i sagens natur ikke kan være blindet eller maskeres som placebo, da modtageren i interventionsgruppen selvfølgelig er klar over, at de modtager en reminder. Ofte modtager kontrolgruppen blot standardbehandling for deres type 2-diabetes. Dette kan være problematisk, da interventionsgruppen har talrige, ofte daglige indirekte kontakter med sundhedsvæsenet i form af remindere som gør dem opmærksom på deres rolle som kronisk syg.

Hvad som medfører den formodede gavnlige effekt af remindere står ved gennemlæsning af artiklerne ikke helt klart. Sugita et al fandt ingen statistisk signifikant forskel på komplians ved afsendelse af to ugentlige SMS'er med sundhedsuddannende indhold vs to ugentlige SMS'er der blot nøgternt mindede patienterne om at huske at tage sin medicin.

Vi har valgt kun at se på RCT-studier. Ud over at RTC-studier er "guldstandard" i forhold til evidensgrad, er dette studiedesign eneste fornuftige undersøgelsesmulighed, når der laves forskning i interventionsformer som remindersystemer for at højne komplians for medicinindtagelse. Observationelle studier som undersøger samme association, bør have et ret sofistikeret design for at undgå betydelige kilder til selektions- og informationsbias. Et kohortestudie over associationen vil medføre, at eksponerede studiedeltagere selv har opsøgt brugen af et remindersystem, og disse individer må formodes at adskille sig ganske signifikant fra ikke-eksponerede. Denne forskel elimineres ved randomisering.

En oplagt antagelse er, at remindersystemer primært fremmer kompliance hos ubevidst lavt kompliant patienter, da bevidst lavt kompliant patienter bare ville ignorere reminderen. Det kan dog på ingen måde udelukkes, at løbende reminders vil have en overtalende og opdragende effekt på patienter. Dette mangler dog at blive belyst.

RMTT måler på om en medicinæske bliver åbnet eller ej, men giver ingen information omkring om pillen bliver taget. Man kunne godt forestille, sig at patienter ville åbne æsken blot for at slippe for reminder, hvilket ville kunne give bias mod overestimeret effekt, om end risikoen for betydende bias må vurderes, at være meget lille.

Moorhead et al¹⁰ udførte i 2016 et studie som belyser to centrale aspekter i forhold til det at øge compliance for oral medicin ved et IT-baseret remindersystem: det, at reminderbeskeden ses af patienten, og det at medicinen faktisk indtages fra pilleæske til mund. Studiet blev ikke inkluderet i vores litteraturgennemgang da der var tale om en ikke-randomiseret post-hoc analyse som kun undersøgte aspekter ved den eksponerede arm af en formodet fremtidigt studie. 74 voksne patienter med både ukontrolleret hypertension og type 2-diabetes blev inkluderet i den eksponerede arm. Antihypertensiva og antidiabetiske lægemidler blev udskiftet med en såkaldt Proteuspille, se baggrund for beskrivelse af denne. Hvis der ikke blev registreret oral medicinindtagelse, blev der udsendt en reminder til et Digital Health-device specielt designet til formålet. Studiet gjorde den antagelse, at hvis patienten med den påklisterede patch var i bluetooth-rækkevidde med Digital Health-devicet, ville patienten "se" reminderen og handle på denne. Generelt var compliance høj i behandlingsarmen af i denne population, 86 +/-12%. Andelen udsendte reminders som blev formodet set af patienterne, var 40 +/-19%. Risikodifferencen for medicinindtag ved at se vs ikke at se en reminder var 16 +/-16%, altså var patienterne ca 16% mere tilbøjelige til at tage sin medicin på efterskud, hvis de så en reminder. Effekten af at se en reminder var større, 41% +/-11% for dem med compliance under 60%. Studiets fund er i tråd med, hvad der ses ved RMTT studierne og tyder på, at patienterne har taget medicinen og ikke blot åbnet æsken.

Implementering i almen praksis

Flere af studierne undersøger patienttilfredshed ved brug af de forskellige remindersystemer, og denne er generelt høj blandt brugerne i interventionsgrupperne. Dette taler for, at systemet i en vis grad kan påvirke patienten positivt i forhold til sundhedsadfærd. På individniveau kan vi ikke identificere bivirkninger eller negative effekter af interventionsformen.

Et remindersystem skal helst kun sende beskeder, når patienten ikke tager sin medicin, da dette formodes, at øge effekten af og mindske utilfredshed med systemet. Dette kræver, at patienter bliver udstyret med elektroniske pilleæsker svarende til RMTT, eller at patienten

selv registrerer alle medicinadministrationer i en app. Grundet tiltagende billig elektronik er det ikke umuligt, at forestille sig at en større gruppe af kronisk syge patienter i fremtiden ville have en pilleæske med RMTT-funktion.

Økonomi lader til at være en barriere for udvikling af telefonbaserede remindersystemer. De undersøgte studiers lave antal studiedeltager og korte follow-up tid insinuerer, at der ikke er stærke økonomiske ressourcer fra fx medicinalindustrien, til at udvikle disse interventionsformer. Firmaet bag den præsenterede Proteus-pille er siden studiets publicering gået konkurs. Dette står i skarp kontrast til de enorme sundhedsøkonomiske omkostninger som er forbundet med sub-optimal medicinsk kompliance på samfunds niveau. Man skulle forvente, at medicinalindustrien ville være interesseret i, at en større andel af deres produkter blev købt per måned. Faset programmering og teknisk implementering, skønner vi at et offentligt nationalt remindersystem koblet op mod FMK vil være relativt billigt at sætte, også på landsplan.

Endelig giver telefonbaserede remindersystemer mulighed for tættere og klarere kontakt med en gruppe som ofte modtager suboptimal behandling i almen praksis, nemlig danskere med ikke-vestlig baggrund og kroniske sygdomme. Arora et al fandt at den sundhedsuddannende effekt var størst hos den gruppe som blev opfattet med lavest sprogforståelse for engelsk og lav grad af integration i samfundet, nemlig latino-amerikanere.

Siden de undersøgte studier blev publiceret i perioden 2012-2017, har andelen af smartphonebrugere i hele befolkningen øget voldsomt. Ved brug af en app fremfor SMS-service, er der uanede muligheder for interaktiv deltagelse fra patientens side. Vi forestiller os, at patienten som svar på hver medicinreminder kvitterer for notifikationen med et tryk på skærmen. På denne måde bliver patienten nødt til aktivt at forholde sig til reminderen. Data fra disse interaktioner kan muligvis sammenkobles med FMK og ideelt tilgås af patientens egen læge i forbindelse med årskontrol eller andet. Således etableres et incitament for patienten til at holde en høj compliance. De umiddelbare tilbagemelding vil også kunne give patienten en høj grad af self-empowerment og ejerskab i egen sygdom. Videre herfra er der øvrige muligheder for via belønningssystemer og "gamification" at motivere patienten for at holde en høj compliance. Hvis udsigt til 20 gode leveår ikke fanger patientens umiddelbare opmærksomhed, kan måske momentan belønning gøre det. Man kunne forestille sig, at en vedvarende compliance over 80% medførte mulighed for deltagelse i et gevinstlotteri, øget tilskud på medicin. eller andre goder (fx tilgang til sociale spil, karakteropbygning og æstetiske udsmykninger som kendt fra diverse apps) som ud fra et samfundsmæssigt cost-benefit perspektiv må kunne siges at være en win-win situation for patient og sundhedsvæsen.

Konklusion

Der er evidens for (grad 1B), at SMS-remindersystemer har statistisk signifikant og klinisk betydende positiv effekt på kompliance hos type 2-diabetikere, både under og op til 1½ år efter interventionen. Vi vurderer det sandsynligt, at en livsvarig reminderfunktion for patienten vil give varig forbedring af compliance, og hermed bedring af sundhed i befolkningen.

Det vurderes meget sandsynligt, at effekten vil være tilsvarende for andre kroniske sygdomme, og at andre remindersystemer end det undersøgte, som fx apps på smartphones vil være tilsvarende effektive. Remindersystemer koster ikke ret meget for samfundet, når de først er udviklet og i brug, og har ingen skadelige virkninger.

Der er aktuelt ingen app med reminderfunktion, der også er integreret med lægernes systemer, som fx FMK. Af hensyn til persondata og brugbarhed bør sundhedsmyndighederne udvikle en app med denne funktion eller tilføje funktionen til allerede eksisterende apps.

Forkortelser

AUH	– Aarhus Universitetshospital
CI	– Confidence interval
FMK	– Det Fælles Medicinkort
HbA1c	– Hæmoglobin A1c
IT	– Informationsteknologi
MeSH	– Medical Subject Headings
MMAS-8	– Morisky Medication Adherence Scale-8
n	– Samle size (antal)
PDC	– Percent of days covered
RCT	– Randomized controlled trail
RTMM	– Real Time Medication Monitoring
SMS	– Short message service
WHO	– World Health Organization

Referencer

1. Web page. <http://www.danskselskabforgeriatri.dk/skov/dok/Compliance.pdf>. Accessed 11/12, 2020.
2. Web page. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/nyheder/2018/stadig_flere_med_kroniske_sygdomme_21062018?fbclid=IwAR2_8mkyChC-yUEei106dbzTph_7irab4uecam8N_gaAu6B0dpZSIsqARiA. Accessed 11/12, 2020.
3. Web page. <https://www.kl.dk/media/21998/udvikling-i-forekomsten-af-kronisk-sygdom-blandt-aeldre.pdf>. Accessed 11/12, 2020.
4. Web page. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf. Accessed 11/12, 2020.
5. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1422-6.
6. Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, Pecorelli S, Monaco A, Marengoni A. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Sep 14;9:1303-14.
7. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008; 10: 348–354.
8. Web page. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/borger/selvbetjening_og_services/medicinkortet. Accessed 11/12, 2020.
9. Owolabi EO, Goon DT, Ajayi AI. Impact of mobile phone text messaging intervention on adherence among patients with diabetes in a rural setting: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(12):e18953.
10. Moorhead P, Zavala A, Kim Y, Viridi NS. Efficacy and safety of a medication dose reminder feature in a digital health offering with the use of sensor-enabled medicines. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2017 Mar-Apr;57(2):155-161.e1.
11. Gatwood J, Balkrishnan R, Erickson SR, An LC, Piette JD, Farris KB. The impact of tailored text messages on health beliefs and medication adherence in adults with diabetes: A randomized pilot study. *Res Social Adm Pharm*. 2016 Jan-Feb;12(1):130-140.
12. Vervloet M, van Dijk L, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, van Wingerden P, Bouvy ML, de Bakker DH. SMS reminders improve adherence to oral medication in type 2 diabetes patients who are real time electronically monitored. *Int J Med Inform*. 2012 Sep;81(9):594-604.
13. Vervloet M, van Dijk L, de Bakker DH, Souverein PC, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, van Aarle MC, van der Hoek LS, Bouvy ML. Short- and long-term effects of real-time medication monitoring with short message service (SMS) reminders for missed doses on the refill adherence of people with Type 2 diabetes: evidence from a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2014 Jul;31(7):821-8.

14. Shetty AS, Chamukuttan S, Nanditha A, Raj RK, Ramachandran A. Reinforcement of adherence to prescription recommendations in Asian Indian diabetes patients using short message service (SMS)--a pilot study. *J Assoc Physicians India*. 2011 Nov;59:711-4.
15. Sugita H, Shinohara R, Yokomichi H, Suzuki K, Yamagata Z. Effect of text messages to improve health literacy on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled pilot trial. *Nagoya J Med Sci*. 2017 Aug;79(3):313-321.
16. Arora S, Peters AL, Burner E, Lam CN, Menchine M. Trial to examine text message-based mHealth in emergency department patients with diabetes (TExT-MED): a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2014 Jun;63(6):745-54.e6.
17. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005 Nov;23(11):2101-7.
18. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Ehrenstein V, Schmidt M, Pedersen L, Sorensen HT. Existing data sources for clinical epidemiology: The danish national database of reimbursed prescriptions. *Clin Epidemiol*. 2012;4:303-313.