

Rasmus Trap Wolf, Lone Bilde og Marie Jakobsen

Konsekvenser ved skift af inhalator for KOL-patienters helbred og forbrug af sundhedsydelser

En litteraturgennemgang

R

K

O

K

A

O

R

Konsekvenser ved skift af inhalator for KOL-patienters helbred og forbrug af sundhedsydelser – En litteraturgennemgang

Publikationen kan hentes på www.kora.dk

© KORA og forfatterne, 2017

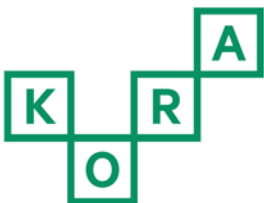
Mindre uddrag, herunder figurer, tabeller og citater, er tilladt med tydelig kildeangivelse. Skrifter, der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende, bedes sendt til KORA.

© Omslag: Mega Design og Monokrom

Udgiver: KORA
ISBN: 978-87-7488-951-9
Projekt: 11300

KORA
Det Nationale Institut for
Kommuners og Regioners Analyse og Forskning

KORA er en uafhængig statslig institution, hvis formål er at fremme kvalitetsudvikling samt bedre ressourceanvendelse og styring i den offentlige sektor.



**Det Nationale Institut
for Kommuners og Regioners
Analyse og Forskning**

Købmagergade 22
1150 København K
E-mail: kora@kora.dk
Telefon: 444 555 00

Forord

Medicintilskudsnævnet har stillet forslag om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL, som indebærer, at en stor gruppe KOL-patienter i Danmark potentielt skal skifte medicin/inhalator for at opretholde tilskud.

På denne baggrund har Boehringer Ingelheim anmodet KORA om at gennemføre en afgrænset litteraturgennemgang for at identificere og sammenfatte den eksisterende viden om konsekvenser af skift af inhalator blandt KOL-patienter. Dette notat beskriver resultaterne af litteraturgennemgangen.

Forfatterne
Februar 2017

Indhold

Resumé	5
1 Indledning	7
2 Metode	8
2.1 Litteratursøgning.....	8
2.2 Udvælgelse af litteratur.....	9
3 Konsekvenser ved skift af inhalator	10
3.1 Gennemgang af de enkelte studier	11
3.1.1 Studier, der finder skift af inhalator problematisk	11
3.1.2 Studier, der finder skift af inhalator uproblematisk	12
3.2 Delkonklusion	16
3.2.1 Resultater af litteraturgennemgangen	16
3.2.2 Overførbare af resultater fra studier, der omhandler astmapatienter ...	16
3.2.3 Vigtigheden af oplæring i brug af ny inhalator.....	16
4 Konsekvenser af lav adhærens	18
4.1 Gennemgang af de enkelte studier	18
4.2 Delkonklusion	21
4.2.1 Resultater af litteraturgennemgangen	21
4.2.2 Overførbare af resultater fra andre lande.....	21
5 Konklusion og perspektivering	22
Litteratur	23
Bilag 1 Søgeprotokol.....	26
Bilag 2 Flowchart.....	31
Bilag 3 Anvendte forkortelser og begreber	32

Resumé

Medicintilskudsrådet har stillet forslag om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL, som indebærer, at en stor gruppe patienter i Danmark potentielt skal skifte medicin/inhalator for at opretholde tilskud (1).

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) skriver i et baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL, at indikationerne for at ændre den farmakologiske behandling primært vil være en utilstrækkelig effekt af medicinen eller uacceptable bivirkninger, og at medicin, der reducerer forekomsten af eksacerbationer (symptomforværring i form af øget åndenød, hoste mv.), generelt ikke bør udskiftes, men snarere suppleres ved utilstrækkelig effekt, medmindre der er uacceptable bivirkninger (2).

Formål og metode

Formålet med dette projekt er at gennemføre en afgrænset litteraturgennemgang for at identificere og sammenfatte den eksisterende viden om konsekvenser ved skift af inhalator for KOL-patienters helbred og forbrug af sundhedsydelse mv. Det antages, at skift af inhalator potentielt kan påvirke patienternes adhærens til behandlingen, hvilket kan have negative helbredsmæssige konsekvenser og medføre flere kontakter til sundhedsvæsenet. Ved adhærens forstås her en patients efterlevelse af de anbefalinger vedrørende medicinindtagelse, som et foreskrevet behandlingsforløb indebærer, herunder korrekt brug af inhalator. Litteraturgennemgangen er opdelt i to dele, hvor første del undersøger konsekvenser ved skift af inhalator, og anden del undersøger konsekvenser ved lav adhærens, hvor der ikke er sket et skift af inhalator:

1. Konsekvenser ved skift af inhalator blandt KOL-patienter for patienternes helbred, oplevelse af tryghed og tilfredshed med behandlingen samt adhærens til behandlingen.
2. Konsekvenser af lav adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af en inhalator, for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet og patienternes livskvalitet.

I den første del af litteraturgennemgangen (punkt 1 ovenfor) inddrages studier, der omhandler skift af inhalator blandt både KOL- og astmapatienter, da skift af inhalator formodes at være forbundet med tilsvarende problemstillinger for de to patientgrupper i forhold til adhærens. Der er dog samtidig opmærksomhed på, at de to patientgrupper har forskellige karakteristika i forhold til alder, socioøkonomisk baggrund og ko-morbiditet. Den anden del af litteraturgennemgangen (punkt 2 ovenfor) er afgrænset til studier, der omhandler KOL-patienter, da lav adhærens ikke kan forventes at have sammenlignelige konsekvenser for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet og livskvalitet blandt KOL- og astmapatienter.

Der er gennemført en systematisk litteratursøgning fra 1. januar 2006 og frem til efteråret 2016 i følgende litteraturdatabaser: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE/PubMed, Embase, CINAHL, SveMed samt en supplerende Google-søgning.

Litteraturgennemgangen er afgrænset til kvantitative studier, herunder meta-analyser, systematiske review, randomiserede kontrollerede forsøg, kohortestudier, case-kontrol studier og før-efter målinger.

Konklusion

Der er i alt inkluderet 13 studier, hvoraf 8 studier omhandler konsekvenser ved skift af inhalator blandt KOL- og astmapatienter, og 5 studier omhandler konsekvenser ved lavere adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af inhalator. Populationen

i 3 af de 8 studier, som omhandler konsekvenser ved skift af inhalator, består udelukkende af KOL-patienter. I de resterende 5 studier består populationen af astmapatienter (4 studier) og en blandet population af både KOL- og astmapatienter (1 studie).

Den eksisterende litteratur vedrørende skift af inhalator er meget begrænset og giver ikke noget entydigt svar på, i hvilket omfang et skift af inhalator er problematisk for patienternes helbred, oplevelse af tryghed og tilfredshed med behandlingen samt adhærens. Litteraturgennemgangen indikerer, at rådgivning og oplæring i forbindelse med skift af inhalator er afgørende, hvis potentielle negative konsekvenser ved skift skal undgås. Samtidig må det formodes, at de potentielle negative konsekvenser er større for KOL-patienter end for astmapatienter, da KOL-patienter i gennemsnit er ældre og har flere kontakter til sundhedsvæsenet på grund af større grad af komorbiditet.

Litteraturen viser ikke overraskende, at lavere adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af inhalator, er forbundet med øget ressourceforbrug i sundhedsvæsenet. Ingen af de inkluderede studier er gennemført i Danmark, og det kan være problematisk at overføre resultater af omkostningsstudier fra andre lande på grund af forskelle i organisering af sundhedsvæsenet mv. Der mangler således viden om konsekvenserne af lavere adhærens blandt KOL-patienter for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet i Danmark. Der mangler også viden om konsekvenserne for patienternes livskvalitet.

1 Indledning

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) er en af de hyppigste kroniske sygdomme i Danmark. Ifølge Sundhedsdatastyrelsen var ca. 175.500 danskere i behandling for KOL pr. 1. januar 2015, herunder medicinsk behandling og/eller behandling på sygehus (3). Det svarer til ca. 30 borgere pr. 1.000 indbyggere. På baggrund af befolkningsundersøgelser skønnes det, at ca. 320.000 danskere opfylder de lungefunktionsmæssige kriterier for KOL (4).¹

KOL er karakteriseret ved en forsnævring af luftvejene og ødelæggelse af lungevævet (5). Sygdommen viser sig ved tiltagende åndenød, hoste, slim samt hyppige lungeinfektioner og giver anledning til mange kontakter til sundhedsvæsenet. I 2015 havde over 16.000 patienter med KOL mindst to ambulante besøg på sygehus, og der blev registreret knap 23.000 akutte indlæggelser som følge af KOL (6). Ca. 10 % af de KOL-patienter, som indlægges akut, dør inden for 30 dage efter indlæggelsen (6).

Lægemidler mod KOL kan mindske symptomer og reducere antallet og alvorligheden af eksacerbationer (symptomforværring i form af øget åndenød, hoste mv.) samt forbedre patientens sundhedstilstand og fysiske formåen (7). Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) skriver i et baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL, at indikationerne for at ændre den farmakologiske behandling primært vil være en utilstrækkelig effekt af medicinen eller uacceptable bivirkninger, og at medicin, der reducerer forekomsten af eksacerbationer, generelt ikke bør udskiftes, men snarere suppleres ved utilstrækkelig effekt, medmindre der er uacceptable bivirkninger (2).

Lægemidler mod KOL indtages typisk ved hjælp af en inhalator. Der eksisterer forskellige typer inhalatorer, og hver specifik inhalator kræver viden om betjening og inhalationsteknik.

Flere studier har peget på, at der er en risiko for, at skift af inhalator kan være problematisk i forhold til patientens oplevelse af tryk og tilfredshed med behandlingen samt patientens adhærens til behandlingen og kontrol med sygdommen (8,9).

Medicintilskudsrådet har stillet forslag om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL, som indebærer, at en stor gruppe patienter i Danmark potentielt skal skifte medicin/inhalator for at opretholde tilskud (1). Danmarks Apotekerforening skønner i et hørings-svar, at den foreslåede ændring indebærer, at op mod 120.000 personer over en kortere tidsperiode vil skulle have deres lægemiddelbehandling revurderet (10).

Formålet med dette projekt er at gennemføre en afgrænset litteraturgennemgang for at identificere og sammenfatte den eksisterende viden om konsekvenser af skift af inhalator for KOL-patienters helbred og forbrug af sundhedsydelse mv. Det antages, at skift af inhalator potentielt kan påvirke patienternes adhærens til behandlingen, hvilket kan have negative helbredsmæssige konsekvenser og medføre flere kontakter til sundhedsvæsenet. Ved adhærens forstås her en patients efterlevelse af de anbefalinger vedrørende medicinindtagelse, som et foreskrevet behandlingsforløb indebærer, herunder korrekt brug af inhalator.

Anvendte forkortelser og begreber er defineret i Bilag 3.

¹ Forskellen mellem de 175.500 og 320.000 kan skyldes, dels at mange personer har betydelig lungefunktionsnedsættelse og symptomer uden at have fået stillet diagnosen, dels at mange personer kun har sygdommen i så let grad, at de ikke har behov for behandling. Sidstnævnte gruppe vil for nogens vedkommende kunne have gavn af forebyggende tiltag såsom hjælp til ryggestop, således at sygdommen ikke udvikler sig yderligere (4).

2 Metode

Litteraturgennemgangen er opdelt i to dele, hvor første del undersøger konsekvenser ved skift af inhalator, og anden del undersøger konsekvenser ved lav adhærens, hvor der ikke er sket et skift af inhalator:

1. Konsekvenser ved skift af inhalator blandt KOL-patienter for patienternes helbred, oplevelse af tryghed og tilfredshed med behandlingen samt adhærens til behandlingen.
2. Konsekvenser af lavere adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af en inhalator, for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet og patienternes livskvalitet.

Ad 1. Den første del af litteraturgennemgangen fokuserer på konsekvenser ved skift af inhalator for patienternes oplevelse af tryghed og tilfredshed med behandlingen samt adhærens, herunder risiko for forkert brug af inhalator. I denne del af litteraturgennemgangen inddrages studier, der omhandler skift af inhalator blandt astmapatienter, da skift af inhalator blandt astmapatienter formodes at være forbundet med tilsvarende problemstillinger som skift af inhalator blandt KOL-patienter. Der er dog samtidig opmærksomhed på, at de to patientgrupper har forskellige karakteristika i forhold til alder, socioøkonomisk baggrund og ko-morbiditet.

Ad 2. Den anden del af litteraturgennemgangen fokuserer på konsekvenser ved forkert brug af inhalator for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet og patienternes livskvalitet, idet det antages, at den afgørende problematik ved skift af inhalator omhandler, at der potentielt kan ske et fald i patienternes adhærens til behandlingen. Denne del af litteraturgennemgangen er afgrænset til studier, der omhandler KOL-patienter, da forkert brug af inhalator/dårligere adhærens ikke kan forventes at have sammenlignelige konsekvenser for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet og livskvalitet blandt KOL- og astmapatienter.

Litteraturgennemgangen omfatter studier, som undersøger konsekvenser ved skift af inhalator uanset type af skift og årsag. Skift af inhalator kan indebære skift af lægemiddel, og det kan i sådanne situationer være vanskeligt at adskille konsekvenser af skift af inhalator fra konsekvenser af skift mellem forskellige lægemidler, såfremt lægemidlerne ikke er ligeværdige. Denne litteraturgennemgang fokuserer på konsekvenserne af skift af inhalator.

2.1 Litteratursøgning

Der er gennemført en systematisk litteratursøgning fra 1. januar 2006 og frem til efteråret 2016 i følgende litteraturl databaser: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE/PubMed, Embase, CINAHL, SveMed samt en supplerende Google-søgning.

Første del af litteraturgennemgangen, jf. punkt 1 ovenfor, inkluderer studier med både KOL- og astmapatienter, mens anden del kun inkluderer studier med KOL-patienter, jf. punkt 2 ovenfor.

Der er taget udgangspunkt i følgende søgeord: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, Asthma, Inhaler, Devices, Inhaler device, Inhaled therapy, Inhaler technique, Inhaler switching, Switch, Change, Training, Errors, Adherence, Compliance, Costs, Hospital admission, Patient satisfaction, Quality of life.

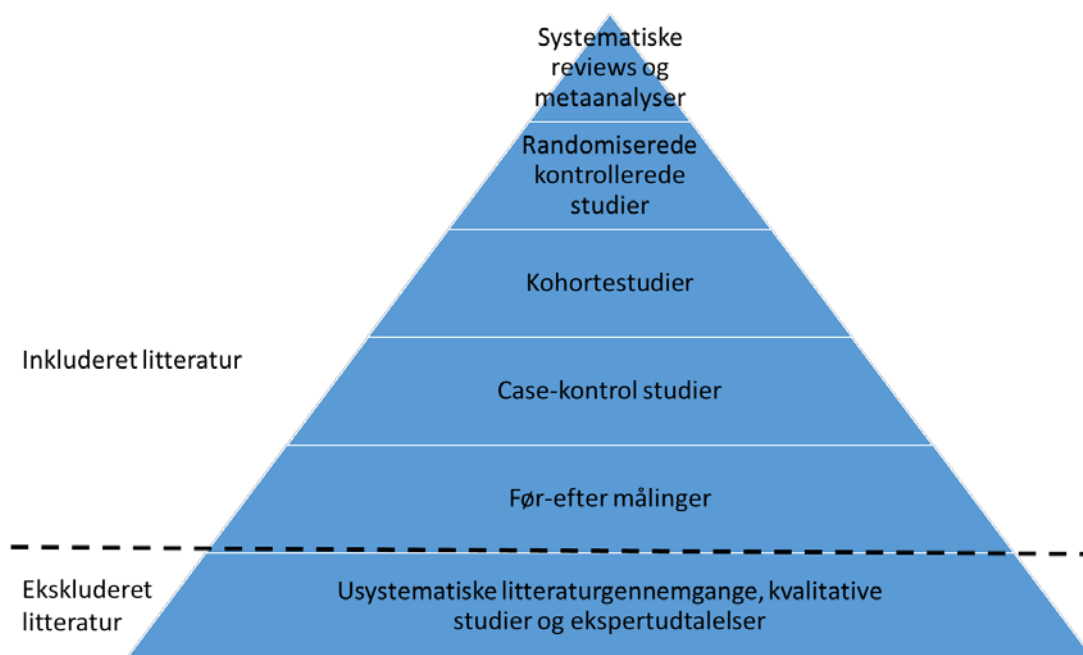
Litteratursøgningen er afgrænset til studier på engelsk. Dog blev den supplerende Google-søgning gennemført på både engelsk og dansk.

Den samlede søgeprotokol fremgår af Bilag 1.

2.2 Udvalgelse af litteratur

Litteraturgennemgangen er afgrænset til kvantitative studier, herunder meta-analyser, systematiske review, randomiserede kontrollerede forsøg, kohortestudier, case-kontrol studier og før-efter målinger. Usystematiske litteraturgennemgange, kvalitative studier og ekspertvurderinger, der tilhører det laveste niveau i evidenshierarkiet (jf. Figur 2.1), er ekskluderet. Litteraturlisterne for de ekskluderede usystematiske litteraturgennemgange er dog gennemgået for at sikre, at alle relevante studier er identificeret ved litteratursøgningen.

Figur 2.1 Evidenshierarki med afgrænsning for litteraturgennemgang



Note: Figuren er afgrænset til studietyper relevante for dette notat og skal derfor ikke ses som en fuldstændig fremstilling af et evidenshierarki.

Kilde: KORA med inspiration fra Pedersen et al. (2001) (11).

3 Konsekvenser ved skift af inhalator

Litteraturgennemgangen identificerede otte studier, der har undersøgt konsekvenserne ved skift af inhalator blandt KOL- og astmapatienter. Tre studier omhandler udelukkende KOL-patienter, fire studier omhandler udelukkende astmapatienter, og et studie omhandler begge patientgrupper. Flowchart fremgår af Bilag 2.

Der findes en større mængde litteratur om konsekvenser ved skift af inhalator blandt KOL- og astmapatienter, men størstedelen af litteraturen har karakter af ekspertudtalelser og usystematiske litteraturgennemgange mv. og er derfor ikke inkluderet i denne litteraturgennemgang, jf. afsnit 2.2. Eksempler på ekskluderede studier er Braido et al. (8), Bjermer et al. (9), Lavorini et al. (12) og Lavorini et al. (13). Der findes endvidere en række studier, som vedrører brug af inhalator, men som ikke omhandler konsekvenser ved skift. Disse studier er også ekskluderet.

De otte inkluderede studier peger i forskellige retninger. De enkelte studier er opsummeret nedenfor og beskrevet nærmere i afsnit 3.1.

Tre studier finder, at et skift af inhalator er problematisk. Et islandske studie (14) har ved hjælp af registerdata undersøgt konsekvenser ved skift af inhalator efter ændringer i tilskudsregler. Studiet belyser således konsekvenser af 'tvungne' skift af inhalator med henblik på at opretholde tilskud/minimere patienternes egenbetaling, ligesom det kan blive aktuelt i Danmark, hvis Medicintilskudsnævnets forslag gennemføres. Forfatterne finder, at ændringer i tilskudsregler, der medfører et skift væk fra kombinationsbehandling med ICS og LABA, har en markant negativ effekt i form af flere kontakter til sundhedsvæsenet og flere behandlinger af ukontrolleret KOL- og astmasygdom.

To andre registerstudier (15,16) benytter matching til at se på forskelle mellem to grupper af astmapatienter, hvor den ene gruppe har skiftet inhalator. Det fremgår ikke, hvad årsagen er til skift af inhalator i de to studier.

I det ene studie (16) fokuseres der på patienter, der har skiftet inhalator uden en sundhedsfaglig konsultation. Forfatterne finder i dette studie, at gruppen af patienter, der har skiftet inhalator, har en større risiko for ikke at have deres astmasygdom under kontrol sammenlignet med dem, der er forblevet i behandling med den samme inhalator. Forfatterne peger selv på, at den øgede risiko kan skyldes manglende instruktion og rådgivning i brug af den nye inhalator.

I det andet studie (15) skelner forfatterne mellem de patienter, der har skiftet inhalator med og uden en sundhedsfaglig konsultation. Forfatterne finder, at alle patienter, der har skiftet inhalator, har en større risiko for eksacerbation end dem, der ikke har skiftet inhalator, men der ses kun en stigning i samlede lægebesøg for den patientgruppe, der har skiftet inhalator uden en sundhedsfaglig konsultation. Det indikerer, at den rådgivning, der ydes i forbindelse med de sundhedsfaglige konsultationer, kan have en positiv effekt på patienternes adhærens ved skift af inhalator.

Fem studier finder, at et skift af inhalator er uproblematisk. Et registerstudie (17) undersøger på samme måde som de to registerstudier beskrevet ovenfor, hvilke konsekvenser et skift af inhalator har for astmapatienter. Heller ikke i dette studie fremgår det, hvorfor der er sket et skift af inhalator. Forfatterne finder i modsætning til de to andre studier, at skift af inhalator har en positiv effekt, forstået således, at gruppen, der skifter, har en højere sandsynlighed for at have deres astmasygdom under kontrol. Forfatterne finder endvidere, at den øgede sygdomskontrol også medfører en mindre besparelse for sundhedsvæsenet. Det fremgår ikke af studiet, om de patienter, der skiftede inhalator, modtog instruktioner eller rådgivning i forbindelse med skiftet.

Et andet studie (18) benytter et randomiseret kontrolleret design til at undersøge de potentielle konsekvenser ved, at KOL-patienter skifter fra en inhalator til en anden med to forskellige medicindoser. Forfatterne finder, at der ikke er nogen øget risiko forbundet med et skift af inhalator, hverken i forhold til dødelighed, eksacerbationer eller utilsigtede hændelser. Studiedesignet indebærer, at det løbende sikres, at patienter, der skifter inhalator, benytter denne korrekt.

To studier (19,20) med henholdsvis 29 og 57 KOL-patienter har målt lungefunktionen før og efter skift af inhalator og ved spørgeskemaer undersøgt tilfredsheden med den nye inhalator blandt patienterne. I de ene studie (19) bliver patienterne instrueret i den nye inhalator og modtager en guidebog i brugen heraf, mens det ikke fremgår af det andet studie (20), hvorvidt patienterne har modtaget instruktion. Begge studier finder ingen ændring i lungefunktion eller generel tilfredshed ved brug af de nye inhalatorer. I det ene studie (20) spørges der desuden til utilsigtede hændelser før og efter skiftet, og der ses ingen forskel. Det skal bemærkes, at lungefunktionsmålinger ikke er tilstrækkeligt til at vurdere udvikling i KOL-sygdom (21).

Et svensk studie (22) har ved hjælp af spørgeskemaer undersøgt udviklingen i tilfredshed med inhalatorer blandt astmapatienter i forbindelse med skift af inhalator. Skiftet blev foretaget i forbindelse med et besøg ved egen læge. Studiet finder, at tilfredsheden er høj efter to måneder, dog er den højere blandt børn og unge i forhold til voksne patienter.

3.1 Gennemgang af de enkelte studier

3.1.1 Studier, der finder skift af inhalator problematisk

Björnsdóttir et al. (14) undersøger, hvilken effekt det havde, at det offentlige tilskud til kombinationsbehandling med ICS og LABA blev reduceret i Island i 2010, hvilket medførte skift til behandling med eksempelvis to separate inhalatorer frem for tidligere én for at opretholde tilskud/minimere patienternes egenbetaling. Ved hjælp af registre blev 8.241 patienter, der var i behandling med ICS/LABA og i sygdomskontrol/delvis sygdomskontrol inden ændringen, identificeret, heraf 16,3 % KOL-patienter, 74,6 % astma-patienter og resten patienter med begge sygdomme. Patienterne blev fulgt et år i registrene, hvor udleveret medicin og kontakter til sundhedsvæsenet blev observeret. Björnsdóttir et al. finder, at 48,6 % af patienterne ikke længere er i behandling med KOL-/astmamedicin et år efter ændringen i tilskud; at patienterne i gennemsnit har 44,0 % flere kontakter til sundhedsvæsenet, end det var tilfældet inden ændringen, og at der blev ordineret 76,3 % flere behandlinger med ICS og 52,1 % flere SABA-behandlinger. Björnsdóttir et al. konkluderer på denne baggrund, at ændringer i tilskud til medicin kan have store konsekvenser for adhærens og kliniske outcomes.

Ekberg-Jansson et al. (15) undersøger konsekvenserne af patienters skift fra Turbohaler® til andre typer inhalatorer i behandlingen med budesonid mod astma. Forfatterne benytter registerdata fra Sverige til at identificere 463 astmapatienter, der har benyttet Turbohaler® i et år, og som efterfølgende er skiftet til en anden inhalator. Årsagen til skiftet fremgår ikke. De 463 patienter matches 1:1 på alder, køn, medicin og astmakontrol inden skift, således at den samlede studiepopulation er 926 patienter. Patienterne følges i et år i registrene, hvor besøg ved egen læge, speciallæge og ambulante kontakter (samlede lægebesøg) samt astma-eksacerbation observeres. Ekberg-Jansson et al. skelner mellem patienter, der har skiftet inhalator i forbindelse med en sundhedsfaglig konsultation, og patienter, der har skiftet inhalator uden en sundhedsfaglig konsultation. Forfatterne finder ingen forskel i samlede lægebesøg mellem gruppen, der ikke skifter inhalator, og gruppen, der skifter inhalator i forbindelse med en sundhedsfaglig konsultation. Omvendt finder forfatterne, at gruppen, der skiftede inhalator uden en sundhedsfaglig konsultation, havde flere lægebesøg i det efterfølgende år sammenlignet med gruppen, der ikke skiftede inhalator (gennemsnitligt antal 2,01 vs. 0,81, p-værdi <0,001). For hele gruppen, der skifter inhalator, findes en større risiko for eksacerbation i forhold til gruppen, der ikke skifter

inhalator (gennemsnitligt antal 0,40 vs. 0,32, p-værdi = 0,047). Studiet viser således, at skift af inhalator kan have negative konsekvenser for patienternes helbred, men også, at rådgivning fra egen læge i forbindelse med skiftet kan reducere antallet af lægebesøg efter skiftet.

Thomas et al. (16) undersøger ligeledes ved brug af registerdata konsekvenserne ved et skift af inhalator, hvor 824 astmapatienter fra Storbritannien, der skifter inhalator i behandlingen med kortikosteroid (ICS), matches 1:1 på alder, køn, inhalator ved baseline samt en række kliniske faktorer med patienter, der ikke skifter inhalator. Det fremgår ikke i studiet, hvorfor patienterne skifter inhalator. Patienterne, der skifter inhalator, er alle i behandling i almen praksis og skifter inhalator uden konsultation. Patienterne følges i registrene i to år, hvor astma-sygdomskontrol defineret ved en sammensat måling af SABA-behandling, ICS-behandling og indlæggelser mv. bliver observeret. Studiet viser en større risiko for ikke at være i sygdomskontrol i gruppen, der skifter inhalator, sammenlignet med gruppen, der ikke skifter inhalator (odds ratio 1,92 (95 % CI: 1,47-2,56)). Forfatterne påpeger selv, at de negative konsekvenser kan skyldes den manglende konsultation i forbindelse med skiftet.

3.1.2 Studier, der finder skift af inhalator uproblematisk

Asakura et al. (19) har fulgt en mindre gruppe bestående af 29 japanske KOL-patienter, der skifter fra Handihaler® (18 µg tiotropium) til Respimat® (5 µg tiotropium). I forbindelse med skiftet bliver patienterne instrueret i brugen af Respimat®, og de modtager en guidebog om brugen heraf. Lungefunktion og livskvalitet bliver målt inden skiftet og efter 12 uger – der findes ikke forskel heri (p-værdi = henholdsvis 0,202 og 0,473). Enkelte patienter har problemer med hoste i forbindelse med skiftet, men dette bliver bedre i løbet af de 12 uger. Før og efter de 12 uger bliver patienterne bedt om at vurdere brugervenligheden af de to inhalatorer. Begge bliver fundet brugervenlige.

Dahl et al. (18) benytter data fra et større randomiseret kontrolleret forsøg (23) til at undersøge konsekvenserne ved skift fra Handihaler® (18 µg tiotropium) til Respimat® (2,5 µg eller 5 µg tiotropium). Studiet inkluderer 2.782 KOL-patienter fra 12 forskellige lande, som er i stabil behandling med Handihaler® ved baseline. De inkluderede patienter randomiseres til at forblive i behandling med Handihaler® eller skifte til Respimat®, og studiet undersøger forskelle i dødelighed, KOL-eksacerbation, alvorlige kardiale utilsigtede hændelser (MACE), hjertesygdom og samlede fatale events mellem grupper over en periode på 2-3 år. Patienterne bliver løbende instrueret i brug af inhalator efter behov (23). Dahl et al. finder, at gruppen af patienter, der behandles med Respimat® 5 µg, har en lavere risiko (hazard ratio = 0,62 (95 % CI: 0,43-0,89)) for fatale events sammenlignet med gruppen, der behandles med Handihaler®. Derudover findes der ingen forskelle mellem grupperne i de rapporterede outcomes.

Hanada et al. (20) gennemfører lungefunktionsmålinger og to spørgeskemaundersøgelser blandt en mindre gruppe bestående af 57 japanske KOL-patienter, der skifter fra Handihaler® (18 µg tiotropium) til Respimat® (5 µg tiotropium). Patienternes lungefunktion bliver målt inden skiftet og otte uger efter. Disse målinger viser ingen forskel. Der bliver efter de otte uger ligeledes spurgt til utilsigtede hændelser i forbindelse med behandlingen, og hvilken inhalator patienterne foretrækker. Der bliver ikke fundet forskel i utilsigtede hændelser, og 45,6 % af patienterne oplyser, at de foretrækker Respimat®. 39 af patienterne blev 2-3 år senere igen spurgt til, hvilken inhalator de foretrækker. Her oplyser 79,5 %, at de foretrækker Respimat®. Det fremgår ikke af artiklen, hvordan patienterne blev instrueret i brugen af den nye inhalator.

Price et al. (17) benytter registerdata til at danne en historisk kohorte, der har skiftet inhalator, og matcher denne 1:1 på alder, køn og en række kliniske karakteristika med patienter, som ikke har skiftet inhalator. Årsagen til skift af inhalator fremgår ikke. Den samlede studiepopulation består af 1.958 astmapatienter fra Storbritannien, hvor halvdelen er skiftet til Easyhaler® fra forskellige andre inhalatorer, og den anden halvdel er forblevet i behandling med den samme

inhalator i det år, hvor patienterne følges i registrene. Følgende outcomes observeres i registrene: eksacerbationer og astmakontrol defineret ved astma-relaterede indlæggelser, steroid-behandling, betændelse i nedre luftveje og SABA-behandling samt omkostninger for sundhedsvæsenet. Studiet finder ikke forskel i eksacerbationer mellem de to grupper. Samtidig viser studiet, at de patienter, der skiftede til Easyhaler®, havde større sandsynlighed for at opnå astmakontrol i forhold til dem, der forblev i behandling med samme inhalator (odds ratio 1,26 (95 % CI: 1,05-1.52)). Gruppen, der ikke skiftede inhalator, havde lidt højere sundhedsmkostninger i form af højere gennemsnitlige udgifter til SABA-behandling (£ 5,5 pr. patient pr. år) og til lægekonsultationer (£ 13,5 pr. patient pr. år) sammenlignet med gruppen, der skiftede til Easyhaler®. Der er ikke tilgængelige oplysninger om eventuelle instruktioner eller lignende i forbindelse med skiftet af inhalator.

Wille et al. (22) undersøger skift til Novolizer® fra forskellige andre inhalatorer ved brug af spørgeskema blandt 242 svenske astmapatienter i alderen 6 til 85 år, der var i behandling med ICS DPI og havde et behov for at skifte inhalator. Spørgeskemaet omhandler patienternes præferencer for inhalator og mening om Novolizer® (egenskaber og funktion). Spørgeskemaet udfyldes ved skift og igen to måneder senere. Skiftet blev foretaget ved egen læge, som dog ikke var instrueret i at give nogen særlig introduktion til den nye inhalator. Ved den sidste måling foretrak 83,3 % af patienterne over 18 år Novolizer®, mens andelen var over 90 % for de yngre aldersgrupper. Novolizer® benyttes ikke i forbindelse med ICS-behandling i Danmark.

Tabel 3.1 Studier om konsekvenser ved skift af inhalator

Studie	Skift	Studiedesign	Land	Studiepopulation	Outcome	Fund
Studier, der finder skift af inhalator problematisk						
Björnsdóttir et al. 2014 (14)	Skift fra kombinationsbehandling med ICS/LABA ved brug af én inhalator til anden eller ingen behandling. Skiftet finder sted grundet ændringer i tilskudsregler.	Før-efter måling.	Island	8.241 patienter i behandling med ICS/LABA, heraf 16,3 % KOL-patienter, 74,6 % astmapatienter og resten patienter med begge sygdomme.	Udleveret medicin og kontakter med sundhedsvæsenet.	48,6 % var efter et år ikke længere i behandling med KOL-/astmamedicin. Der var 44,0 % flere kontakter til sundhedsvæsenet. Der var 73,6 % flere ordinationer af ICS og 51,2 % flere ordinationer af SABA.
Ekberg-Jansson et al. 2015 (15)	Skift fra Turbuhaler® til anden inhalator i behandling med budesonide. Det fremgår ikke, hvorfor skiftet finder sted.	Retrospektivt kohortestudie baseret på registerdata. Der benyttes 1:1 matching af patienter med og uden skift.	Sverige	926 astmapatienter, der alle har benyttet Turbuhaler®. Halvdelen skifter til anden inhalator ved baseline.	Besøg ved egen læge, speciallæge og ambulante kontakter (samlede lægebesøg) og eksacerbationer.	Patienter i gruppen, der skifter, har større risiko for eksacerbation (gennemsnitligt antal 0,40 vs. 0,32, p-værdi = 0,047). Der findes ingen forskel i antallet af samlede lægebesøg mellem patienter, der ikke har skiftet, og de patienter, der havde en konsultation i forbindelse med skiftet, mens der er flere samlede lægebesøg i gruppen, der er skiftet uden konsultation (gennemsnitligt antal 2,01 vs. 0,81, p-værdi <0,001).
Thomas et al. 2009 (16)	Skift af inhalator ved behandling med kortikosteroid (ICS) uden konsultation. Det fremgår ikke, hvorfor skiftet finder sted.	Retrospektivt kohortestudie baseret på registerdata. Der benyttes 1:1 matching af patienter med og uden skift.	Storbritannien	1.648 astmapatienter. Halvdelen skifter inhalator ved baseline.	Astma-sygdomskontrol defineret ved en sammensat måling af SABA-behandling, kortikosteroid behandling, controller therapy og indlæggelser.	Der findes større risiko for ikke at opnå astma-sygdomskontrol (odds ratio 1,92 (95 % CI: 1,47-2,56)) for gruppen, der skifter inhalator.
Studier der finder skift af inhalator uproblematisk						
Asakura et al. 2013 (19)	Skift fra Handihaler® (18 µg tiotropium) til Respi-mat® (5 µg tiotropium). Det fremgår ikke, hvorfor skiftet finder sted.	Før-efter måling.	Japan	29 KOL-patienter.	Utilsigtede hændelser, livskvalitet, lungefunktion og brugeroplevelse.	Der blev ikke fundet forskel i de målte outcomes før og efter skiftet.
Dahl et al. 2015 (18)	Skift fra Handihaler® (18 µg tiotropium) til Respi-mat® (2,5 µg eller 5 µg tiotropium). Det fremgår ikke, hvorfor skiftet finder sted.	Randomiseret kontrolleret studie.	Flere lande	2.782 KOL-patienter.	Død, KOL-eksacerbation, alvorlige kardiale utilsigtede hændelser (MACE), hjertesygdom og samlede fatale events.	Der blev ikke fundet forskel mellem de patienter, der skiftede inhalator, og dem, der ikke gjorde, med undtagelse af en lavere risiko for samlede fatale events, hvor der var en lavere risiko ved brug af Respi-mat® 5 µg sammenlignet med Handihaler® (hazard ratio = 0,62 (95 % CI: 0,43-0,89)).

Studie	Skift	Studiedesign	Land	Studiepopulation	Outcome	Fund
Hanada et al. 2015 (20)	Skift fra Handihaler® (18 µg tiotropium) til Respi-mat® (5 µg tiotropium). Det fremgår ikke, hvorfor skiftet finder sted.	Før-efter måling.	Japan	57 KOL-patienter.	Lungefunktion, utilsigtede hændelser og foretrukken inhalator.	Der blev ikke fundet forskel i lungefunktion eller utilsigtede hændelser. 79,5 % foretrak Respi-mat® ved sidste interviewopfølgning.
Price et al. 2014 (17)	Skift til Easyhaler® fra andre inhalatorer. Det fremgår ikke, hvorfor skiftet finder sted.	Retrospektivt kohortestudie baseret på registerdata. Der benyttes 1:1 matching af patienter med og uden skift.	Storbritannien	1.958 astmapatienter. Halvdelen skifter til Easyhaler® ved baseline.	Eksacerbationer, astmakontrol defineret ved astmarelaterede indlæggelser, akut steroid-behandling, betændelse i nedre luftveje og SABA-behandling samt omkostninger for sundhedsvæsenet.	Der bliver ikke fundet forskel i antal eksacerbationer mellem de to grupper. Patienterne, der skiftede til Easyhaler®, havde større sandsynlighed for at opnå astmakontrol (odds ratio 1,26 (95 % CI: 1,05-1,52)). Gruppen, der ikke skiftede inhalator, havde lidt højere omkostninger til SABA-behandling (£ 5,5 pr. patient pr. år) og til lægekonsultationer (£ 12,5 pr. patient pr. år).
Wille et al. 2016 (22)	Skift til Novolizer® fra andre inhalatorer. Det fremgår af artiklen, at patienterne havde et behov for at skifte inhalator.	Før-efter måling.	Sverige	242 astmapatienter i behandling med ICS DPI og et behov for at skifte inhalator.	Patientpræference for inhalator, patienternes mening om Novolizer® (egenskaber og funktion).	Ved sidste måling foretrak 83,3 % af patienter over 18 år Novolizer®; tallet er højere for de yngre aldersgrupper. Patienterne finder Novolizer® bedre end deres tidligere inhalator.

3.2 Delkonklusion

3.2.1 Resultater af litteraturgennemgangen

Den samlede litteratur på området er meget begrænset og giver ikke noget entydigt svar på, i hvilket omfang et skift af inhalator er problematisk i forhold til patienternes helbred, oplevelse og tryghed i forbindelse med behandlingen samt adhærens.

Randomiserede kontrollerede forsøg betragtes, jf. Pedersen et al. (11), som 'gold standard' i forhold til at måle effekter. Kun ét af de inkluderede studier er et randomiseret kontrolleret forsøg (18), og dette studie viser, at skift af inhalator kan gennemføres uden negative konsekvenser for patienternes helbred mv. Resultatet skal ses i lyset af, at det ikke er etisk forsvarligt at gennemføre randomiserede kliniske forsøg for interventioner, som kan forventes at skade patienterne. I det pågældende studie gøres der meget ud af at sikre, at patienterne har korrekt inhalationsteknik.

Hvorvidt det er muligt at overføre resultater fra randomiserede kontrollerede forsøg gennemført under ideelle betingelser til almindelig klinisk praksis, afhænger af flere forhold, fx om patientpopulationen i almindelig klinisk praksis ligner patientpopulationen i det randomiserede kliniske forsøg, og hvorvidt det er muligt at give patienterne tilsvarende instruktion i brugen af en ny inhalator i almindelig klinisk praksis.

De tre studier (14-16), der finder skift af inhalator problematisk, er baseret på 'real life data' og tyder på, at et skift af inhalator kan have negative konsekvenser for patienternes helbred og adhærens.

Fem studier finder skift af inhalator uproblematisk (17-20,22). Tre af disse fem studier er helt eller delvist interviewbaserede studier med små studiepopulationer og uden kontrolgruppe (19,20,22). To af studierne har så små studiepopulationer, henholdsvis 29 (19) og 57 (20) patienter, at de næppe vil kunne påvise forskelle mellem grupper.

3.2.2 Overførbarhed af resultater fra studier, der omhandler astmapatienter

Af de otte inkluderede studier er det kun tre studier, der udelukkende omhandler KOL-patienter (18-20). Herudover omhandler et af de otte studier en blandet population af KOL- og astmapatienter (14).

På trods af, at der forventes at være sammenlignelige problemstillinger i forbindelse med skift af inhalator for KOL- og astmapatienter, viser studiet med den blandede population også, at der er store forskelle på de to patientgrupper. KOL-patienterne er gennemsnitligt væsentlig ældre og har flere kontakter til sundhedsvæsenet på grund af ko-morbiditet end astmapatienterne (14). Det må derfor formodes, at de potentielle negative konsekvenser ved skift af inhalator vil være større for KOL-patienter end for astmapatienter, da ældre personer kan have sværere ved at lære en ny inhalationsteknik, og da dårligere adhærens kan have mere alvorlige helbredsmæssige konsekvenser.

3.2.3 Vigtigheden af oplæring i brug af ny inhalator

Et af de inkluderede studier (15) indikerer, at rådgivning og oplæring i forbindelse med skift af inhalator er afgørende for at undgå negative konsekvenser for patienternes helbred mv.

Netop uddannelse og træning i brug af inhalator for KOL-patienter, der påbegynder behandling med en sådan, understreges som essentielt i den seneste rapport fra Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (21), ligesom RADS anbefaler, at patienter bliver grundigt informeret om korrekt anvendelse, hvis de skifter eller påbegynder behandling med en ny inhalator (2).

4 Konsekvenser af lav adhærens

Litteraturgennemgangen identificerede fem studier, der omhandler konsekvenser for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet og patienternes livskvalitet ved lav adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af en inhalator. Flowchart fremgår af Bilag 2.

Alle fem studier finder, at lav adhærens er forbundet med flere helbredsproblemer og/eller højere ressourceforbrug i sundhedsvæsenet. De enkelte studier er opsummeret nedenfor og nærmere beskrevet i afsnit 4.1.

I et italiensk studie (24) observeres en blandet gruppe af KOL- og astmapatienter under brugen af deres inhalator, og kritiske fejl i inhalationsteknik bliver noteret. Disse observationer bliver efterfølgende koblet til registerdata for at vurdere, hvilke konsekvenser dårlig inhalationsteknik har for patienterne. Forfatterne finder, at dårlig inhalationsteknik er statistisk signifikant associeret med behandlinger for ukontrolleret sygdom og kontakter til hospital. Forfatterne finder desuden en statistisk signifikant sammenhæng mellem alder og risiko for kritiske inhalationsfejl, forstået således, at ældre patienter har større risiko for inhalationsfejl. Ligeledes finder forfatterne en signifikant sammenhæng mellem lavere uddannelsesniveau og større risiko for kritiske inhalationsfejl.

Et andet italiensk studie (25) viser, at KOL-patienter med mindst én kritisk inhalationsfejl har flere indlæggelser, skadestuebesøg samt behov for flere antimikrobielle og steroid-behandlinger i forhold til en lignende gruppe uden kritiske inhaleringsfejl.

En belgisk cost-effectiveness analyse (26) undersøger en intervention, der har vist sig at medføre bedre adhærens blandt KOL-patienter og finder, at interventionen medfører reducerede sundhedsomkostninger som følge af et fald i antallet af KOL-eksacerbationer.

Et studie (27) af KOL-patienter fra flere lande i behandling med forskellige inhalatorer finder, at høj adhærens er forbundet med både lavere risiko for død (hazard ratio 0,40) og indlæggelse (rate ratio 0,44).

Et større amerikansk registerstudie (28) finder også, at patienter med høj adhærens har en mindre risiko for indlæggelse (relativ risiko 0,90), hvilket medfører lavere sundhedsomkostninger.

4.1 Gennemgang af de enkelte studier

Van Boven et al. (26) foretager en cost-effectiveness analyse baseret på data fra et belgisk randomiseret kontrolleret forsøg (29). Det randomiserede kontrollerede forsøg undersøger effekten af en intervention udført af farmaceuter med henblik på at forbedre adhærens og inhalationsteknik i behandlingen af KOL. Van Boven et al. benytter sig af en modelleret population til at estimere ændringer i omkostninger til sundhedsvæsenet pr. patient og ændringer i livskvalitet. Van Boven et al. finder, at forbedret adhærens medfører besparelser på € 227 pr. år pr. patient (95 % CI: 58-403), hvilket primært skyldes færre behandlinger for KOL-eksacerbationer på hospitaler. Det bagvedliggende randomiserede kontrollerede forsøg kan ikke dokumentere statistisk signifikante forskelle i livskvalitet målt ved EQ-5D mellem interventions- og kontrolgruppen. I studiet af van Boven et al. antages livskvaliteten at stige som følge af færre eksacerbationer i interventionsgruppen.

Melani et al. (24) observerer inhalationsteknik og noterer kritiske inhalationsfejl blandt 1.664 italienske patienter, hvoraf 52 % har KOL, 42 % astma og resten anden sygdom. Der bliver i artiklen ikke præsenteret statistiske signifikanstest for de enkelte grupper, hvorfor der her tages

udgangspunkt i den samlede population. Melani et al. finder, at 12 % af brugerne af inhalatoren Diskus®, 35 % af brugerne af inhalatoren Handihaler® og 44 % af brugerne af inhalatoren Turbuhaler® har kritiske inhalationsfejl. De finder, at der er en sammenhæng mellem højere alder og større risiko for kritiske inhalationsfejl samt en sammenhæng mellem lavere uddannelsesniveau og større risiko for kritiske inhalationsfejl. De finder endvidere en sammenhæng mellem kritiske inhalationsfejl og et højere forbrug af antimikrobielle behandlinger (p-værdi <0,001) og steroid-behandlinger (p-værdi <0,001) samt flere kontakter til hospital i løbet af det foregående år (p-værdi <0,001).

Roggeri et al. (25) benytter den del af data fra studiet af Melani et al. (24), som omhandler KOL-patienter, til at estimere forskelle i omkostninger mellem to fiktive grupper af KOL-patienter, hvor alle patienter i den ene gruppe har mindst en kritisk inhalationsfejl, mens patienterne i den anden gruppe ikke har kritiske inhalationsfejl. Roggeri et al. finder, at gruppen af KOL-patienter med mindst en kritisk inhalationsfejl har 11,5 flere indlæggelser, 13 flere skadestuebesøg, 19,5 flere antimikrobielle behandlinger og 47 flere steroid-behandlinger pr. 100 patienter pr. år i forhold til gruppen uden kritiske inhalationsfejl. Det resulterer i højere gennemsnitlige sundhedsomkostninger på € 2.344 pr. år pr. patient.

Simoni-Wastila et al. (28) identificerer i registre 33.816 amerikanske KOL-patienter, der har været i behandling et halvt år. De følger dem herefter i halvandet år og undersøger, om der er forskelle i indlæggelser og omkostninger til sundhedsvæsenet blandt de patienter, der fortsætter i behandling, og dem, der stopper med behandling. De undersøger desuden, om der er forskelle blandt patienter med høj og lav adhærens. Adhærens bliver opgjort som andelen af dage i behandlingsforløbet, som patienten havde KOL-medicin til. Hvis andelen er mindst 0,80, defineres patienten som en patient med høj adhærens. Simoni-Wastila et al. finder, at gruppen, der fortsatte i behandling, havde en lavere risiko for indlæggelser (relativ risiko 0,88 (95 % CI: 0,85-0,92)) og gennemsnitligt lavere sundhedsudgifter på US\$ 3.764 over en periode på halvandet år i forhold til gruppen, der stoppede med behandling (p-værdi <0,001). De finder endvidere, at gruppen af patienter med høj adhærens havde en lavere risiko for indlæggelser (relativ risiko 0,90 (95 % CI: 0,87-0,93)) og gennemsnitligt US\$ 2.185 lavere sundhedsudgifter over perioden på halvandet år i forhold til gruppen med lav adhærens (p-værdi <0,001).

Vestbo et al. (27) benytter data fra et randomiseret kontrolleret forsøg, hvor 6.112 KOL-patienter fra flere lande fik udleveret inhalatorer med forskellig KOL-medicin. Ved tilbagelevering af inhalator blev de, der havde brugt >80 % af den medicin, som de skulle, defineret som patienter med høj adhærens. Vestbo et al. undersøger, om der er forskel i dødelighed og indlæggelser mellem patienter med høj og lav adhærens. De finder, at høj adhærens er forbundet med en lavere risiko for både død (hazard ratio 0,40 (95 % CI: 0,35-0,46)) og indlæggelser (relativ ratio 0,58 (95 % CI: 0,44-0,73)).

Tabel 4.1 Studier om konsekvenser af lav adhærens i behandlingen af KOL

Studie	Adhærens måling	Studiedesign	Land	Studiepopulation	Outcome	Fund
Van Boven et al. 2014 (26)	Studiet er baseret på et RCT-studie, der finder, at en intervention udført af farmaceuter forbedrer adhærens.	Model baseret på resultaterne fra et RCT-studie.	Belgien	En modelleret population af KOL-patienter.	Omkostninger i sundhedsvæsenet og livskvalitet.	Interventionen bliver fundet cost-effective med en årlig besparelse på € 277 (95 % CI: 58-403). Dette skyldes, at den relativt bedre adhærens i interventionsgruppen resulterer i 0,07 færre hospitalsbehandlede KOL-eksacerbationer. Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle i livskvalitet målt ved EQ-5D.
Melani et al. 2011 (24)	Alle deltagere blev observeret, mens de benyttede deres inhalator. Kritiske fejl blev noteret.	Tværsnitsundersøgelse.	Italien	1.664 patienter, heraf 52 % KOL-patienter, 42 % astmapatienter og resten andre.	Kritiske fejl i inhalering og sammenhænge med disse.	Afhængig af inhalator lavede 12-44 % kritiske fejl. Der blev fundet en sammenhæng mellem højere risiko for kritiske fejl ved både højere alder og lavere uddannelsesniveaue. Der blev desuden fundet en sammenhæng mellem kritiske fejl og et højere medicinforbrug (steroid og antimikrobielle behandlinger) og flere kontakter til hospital i løbet af det sidste år (p-værdi <0,001).
Roggeri et al. 2016 (25)	Studiet er baseret på resultaterne for KOL-patienterne fra studiet af Melani et al. (2011).	Model baseret på resultaterne fra Melani et al. (2011). En fiktiv kohorte på 100 KOL-patienter, der laver mindst en kritisk inhaleringsfejl, sammenlignes med 100 KOL-patienter, der ikke laver kritiske inhaleringsfejl.	Italien	Fiktiv population på 200 KOL-patienter.	Omkostninger til medicin og hospitalsvæsenet.	Der bliver fundet 11,5 flere indlæggelser, 13 flere skadestuebesøg, 19,5 flere antimikrobielle behandlinger og 47 flere steroid-behandlinger pr. år i gruppen med kritiske inhaleringsfejl. Det resulterer i højere gennemsnitlige omkostninger på € 2.344 pr. år pr. patient.
Simoni-Wastila et al. 2009 (28)	For alle patienter udregnes <i>andel dage dækket</i> (ADD) defineret ved antal dage, hvor patienten faktisk havde KOL-medicin til rådighed, divideret med antal dage, som behandlingen varede. ADD = >0,80 defineres som høj adhærens. Patienterne, der ikke hentede ny medicin inden for tre måneder, efter de burde, blev defineret som ikke-fortsat i behandling.	Retrospektivt kohortestudie baseret på registerdata.	USA	33.816 KOL-patienter.	Indlæggelser og omkostninger i sundhedsvæsenet.	Gruppen af patienter med høj adhærens havde i forhold til gruppen med lav adhærens en lavere risiko for indlæggelser (relativ risiko 0,90 (95 % CI: 0,87-0,93)) og gennemsnitligt US\$ 2.185 lavere sundhedsudgifter over en periode på halvandet år (p-værdi <0,001). Gruppen af patienter, der fortsatte i behandling, havde i forhold til gruppen, der ikke gjorde, en lavere risiko for indlæggelser (relativ risiko 0,88 (95 % CI: 0,85-0,92)) og gennemsnitligt US\$ 3.764 lavere sundhedsudgifter over en periode på halvandet år (p-værdi <0,001).
Vestbo et al. 2009 (27)	Studiet benytter data fra et RCT-studie, hvor deltagerne fik udleveret inhalatorer og medicin. Ved tilbagelevering af inhalator blev de, der havde brugt >80 % af den planlagte medicin, defineret som patienter med høj adhærens.	Retrospektivt kohortestudie baseret på data fra RCT-studie.	Flere lande	6.112 KOL-patienter.	Død og indlæggelser.	Der findes en lavere risiko for død i gruppen med høj adhærens (hazard ratio 0,40 (95 % CI: 0,35-0,46)) og en lavere risiko for indlæggelser (rate ratio 0,58 (0,44-0,73)).

4.2 Delkonklusion

4.2.1 Resultater af litteraturgennemgangen

De inkluderede studier finder alle, at lav adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af inhalator, er forbundet med øget ressourceforbrug i sundhedsvæsenet. Det er ikke overraskende. Tre studier har fokus på både helbredsmæssige og økonomiske konsekvenser (25,26,28), mens to udelukkende fokuserer på de helbredsmæssige konsekvenser (24,27).

Litteraturgennemgangen viser også, at der blandt KOL-patienter med høj adhærens er lavere risiko for indlæggelser og død.

Kun ét studie (26) undersøger konsekvenser for patienternes livskvalitet og antager, at livskvaliteten falder som følge af flere eksacerbationer ved lavere adhærens. Der kan ikke dokumenteres statistisk signifikante forskelle i livskvalitet målt ved EQ-5D.

4.2.2 Overførbare af resultater fra andre lande

Ingen af de inkluderede studier er gennemført i Danmark. Det kan være problematisk at overføre resultater fra omkostningsstudier fra andre lande på grund af forskelle i organisering af sundhedsvæsenet mv. Der mangler således viden om konsekvenserne af lavere adhærens blandt KOL-patienter for ressourceforbrug i sundhedsvæsenet i Danmark.

5 Konklusion og perspektivering

Der findes få studier af konsekvenserne ved skift af inhalator blandt KOL- og astmapatienter, som lever op til inklusionskriterierne for denne litteraturgennemgang.

Litteraturgennemgangen har identificeret otte studier, som omhandler konsekvenser ved skift af inhalator. Heraf er et studie et randomiseret kontrolleret forsøg, tre studier er retrospektive kohortestudier, og de resterende studier er før-efter målinger. Nogle af disse studier viser, at skift af inhalator kan have negative konsekvenser for patienternes helbred og adhærens til behandlingen. Andre studier viser, at skift af inhalator kan gennemføres uden sådanne negative konsekvenser. I litteraturen er der en tendens til, at de patienter, der modtager rådgivning og instruktion i forbindelse med skift af inhalator, opnår et mere uproblematisk skift. Såvel GOLD som RADS anbefaler også, at patienter bliver grundigt informeret om korrekt anvendelse, hvis de skifter eller påbegynder behandling med en ny inhalator. Det er på baggrund af denne litteraturgennemgang ikke muligt nærmere at definere, hvilken type og omfang af rådgivning/instruktion der vil være tilstrækkelig.

Der er desuden identificeret fem studier, som omhandler konsekvenser af lav adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af en inhalator. Studierne viser, at lav adhærens medfører dårligere helbred blandt patienterne og højere forbrug af sundhedsydelse.

Litteraturgennemgangen viser, at højere alder og lavere uddannelse begge er faktorer, der er forbundet med øget risiko for kritiske fejl ved brug af inhalator. Dette er vigtigt at have for øje i forbindelse med skift af inhalator blandt KOL-patienter i Danmark, som for en stor dels vedkommende er ældre patienter med et relativt lavt uddannelsesniveau. Hvis et skift af inhalator blandt danske KOL-patienter medfører lavere adhærens, må det forventes, at det vil have negative helbredsmæssige konsekvenser for patienterne og medføre flere kontakter til sundhedsvæsenet.

Det er på baggrund af den begrænsede litteratur ikke muligt at konkludere noget om omfanget af konsekvenser ved skift af inhalator blandt KOL-patienter i Danmark.

Grunden til, at konsekvenserne ved skift af inhalator blandt KOL-patienter ikke er bedre belyst i litteraturen, kan være de etiske udfordringer, der er ved at gennemføre veldesignede studier på området. Det er således ikke etisk forsvarligt at gennemføre randomiserede kliniske forsøg for interventioner, som kan forventes at skade patienterne, fx skift af inhalator uden tilstrækkelig oplæring. Randomiserede kontrollerede studier af konsekvenser ved skift af inhalator vil typisk kun blive gennemført, hvis patienter har problemer med deres nuværende inhalator, eller hvis der introduceres nye og bedre behandlingsmuligheder.

Litteratur

- (1) Medicintilskudsnet. Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) i ATC-gruppe R03 - 2. forslag til indstilling. 29. juni 2016; Available at: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/~me-dia/C59FFCAA757C4F589F655A79A7A4A599.ashx>. Accessed januar, 2017.
- (2) Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL, version 1.5. Maj 2016; Available at: <http://www.regioner.dk/media/1888/kol-samlet.pdf>. Accessed september, 2016.
- (3) Sundhedsdatastyrelsen. Udvalgte kroniske sygdomme og svære psykiske lidelser. Available at: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/uks/Sider/uks.aspx>. Accessed januar, 2017.
- (4) Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for tværsektorielle forløb for mennesker med KOL. København: Sundhedsstyrelsen; 2015.
- (5) Patienthåndbogen. KOL. August 2015; Available at: <https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/lunger/sygdomme/kol/kol/>. Accessed september, 2016.
- (6) Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom: National årsrapport 2015. Juni 2016; Available at: <http://do-cplayer.dk/21303425-Drkol-dansk-register-for-kronisk-obstruktiv-lungesygdom.html>. Accessed 2016, September.
- (7) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2016; Available at: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>. Accessed oktober, 2016.
- (8) Braido F, Lavorini F, Blasi F, Baiardini I, Canonica GW. Switching treatments in COPD: implications for costs and treatment adherence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 Dec 3;10: 2601-2608.
- (9) Bjermer L. Evaluating combination therapies for asthma: pros, cons, and comparative benefits. *Ther Adv Respir Dis* 2008 Jun;2(3):149-161.
- (10) Danmarks Apotekerforeningen. Høring over Medicintilskudsnetets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03. 30. september 2016; Available at: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/~me-dia/7F126404CCD84AC486375BA1CF9ED775.ashx>. Accessed januar, 2017.
- (11) Pedersen T, Gluud CN, Gøtzsche PC, Matzen P, Wille-Jørgensen PA. Hvad er evidensbase-ret medicin? *Ugeskrift for læger* 2001;163(27):3769-3772.
- (12) Lavorini F, Ninane V, Haughney J, Bjermer L, Molimard M, Dekhuijzen RP. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013 Dec;10(12):1597-1602.
- (13) Lavorini F, Braido F, Baiardini I, Blasi F, Canonica GW, SIAAC-SIMER. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). *Pulm Pharmacol Ther* 2015 Oct;34:25-30.

- (14) Bjornsdottir US, Sigurethardottir ST, Jonsson JS, Jonsson M, Telg G, Thuresson M, et al. Impact of changes to reimbursement of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta(2) -agonists in obstructive lung diseases: a population-based, observational study. *Int J Clin Pract* 2014 Jul;68(7):812-819.
- (15) Ekberg-Jansson A., Svenningsson I., Stratelis G., Telg G., Thuresson M., Nilsson F. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract* 2015 01 Oct 2015;69(10):1171-1178.
- (16) Thomas M, Price D, Chrystyn H, Lloyd A, Williams AE, von Ziegenweidt J. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009 Jan 2;9:1-2466-9-1.
- (17) Price D, Thomas V, von Ziegenweidt J, Gould S, Hutton C, King C. Switching patients from other inhaled corticosteroid devices to the Easyhaler((R)): historical, matched-cohort study of real-life asthma patients. *J Asthma Allergy* 2014 Apr 10;7:31-51.
- (18) Dahl R, Calverley PM, Anzueto A, Metzdorf N, Fowler A, Mueller A, et al. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Respimat in the TIOSPIR trial. *BMJ Open* 2015 Dec 29;5(12):e009015-2015-009015.
- (19) Asakura Y, Nishimura N, Maezawa K, Terajima T, Kizu J, Chohnabayashi N. Effect of switching tiotropium HandiHaler(R) to Respimat(R) Soft Mist Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013 Feb;26(1):41-45.
- (20) Hanada S, Wada S, Ohno T, Sawaguchi H, Muraki M, Tohda Y. Questionnaire on switching from the tiotropium HandiHaler to the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: changes in handling and preferences immediately and several years after the switch. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 Jan 6;10:69-77.
- (21) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. [S.I.]: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2017.
- (22) Wille S. Patienter med astma som ordineras byta inhalator föredrar Novopulmon Novolizer. *Medicinsk Access* 2016;12(2):58-59.
- (23) Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res* 2013 Apr 2;14:40-9921-14-40.
- (24) Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011 Jun;105(6):930-938.
- (25) Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 Mar 21;11:597-602.
- (26) van Boven JF, Tommelein E, Boussery K, Mehuys E, Vegter S, Brusselle GG, et al. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis. *Respir Res* 2014 Jun 14;15:66-9921-15-66.

(27) Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009 Nov; 64(11):939-943.

(28) Simoni-Wastila L, Yang HW, Blanchette CM, Zhao L, Qian J, Dalal AA. Hospital and emergency department utilization associated with treatment for chronic obstructive pulmonary disease in a managed-care Medicare population. *Curr Med Res Opin* 2009 Nov; 25(11):2729-2735.

(29) Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with COPD: translated review of the recently published PHARMACOP trial. *J Pharm Belg* 2014 Sep; (3)(3):4-14.

Bilag 1 Søgeprotokol

Tidsbegrænsning: 10 år

PubMed

Søgt den 14. oktober 2016 – KOL/COPD:

#1 (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR COPD: 67.864

#2 (("Inhalation"[Mesh]) OR "Inhalation"[All fields]) AND (Equipment and supplies[MeSH Terms]): 11.548

#3 ("Administration, Inhalation"[Mesh]) OR "Respiratory Therapy"[Mesh]: 122.882

#4 (((("Nebulizers and Vaporizers"[Mesh]) OR "Dry Powder Inhalers"[Mesh]) OR "Metered Dose Inhalers"[Mesh]) OR "Inhalation Spacers"[Mesh]): 9546

#5 (#2 OR #3 OR #4): 132.411

#6 (#1 AND #5): 7891

#7 (#6 AND ((switch*[Title]) OR change*[Title]) OR changing[Title]): 101

#8 "Patient compliance"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]) OR "patient compliance"[All Fields]

#9 (#6 AND #8): 313

#10 ("Medication Adhærens"[Mesh]) OR Adhærens[Title]

#11 (#6 AND #10): 95

#12 ("Medication Errors"[Mesh]) OR (("Inhalation/therapy"[Mesh]) AND "adverse effects" [Sub-heading])

#13 (#6 AND #12): 21

#14 ("Drug Therapy/administration and dosage"[Mesh] OR "Drug Therapy/adverse effects"[Mesh] OR "Drug Therapy/complications"[Mesh])

#15 (#6 AND #14): 44

#16 ("Hospitalization"[Mesh]) OR Hospital admission*[Title]

#17 (#6 AND #16): 526

#18 (("Health Care Costs"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])

#19 (#6 AND #18): 191

#20 (#6 AND "Quality of Life"[Mesh]): 519

#21 ("Patient Preference"[Mesh]) OR "Patient Satisfaction"[Mesh]

#22 (#6 AND #21): 114

#23 (#7 OR # 9 OR #11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #19 OR #20, Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/10/17): 977, i RefWorks til gennemsyn.

Søgt den 28. oktober 2016:

#24 (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR COPD)) AND Device choice[All fields], Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/10/28: 71, efter frasortering af dubletter: 52 i RefWorks til gennemsyn.

PubMed

Søgt den 2. november 2016 – astma:

#1 "Asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]: 160.910

#2 (("Inhalation"[MeSH]) OR "inhalation"[All Fields]) AND ("Equipment and Supplies"[Mesh])

#3 ("Administration, Inhalation"[Mesh] OR "Respiratory Therapy"[Mesh]) OR "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR "Inhalation Spacers"[Mesh]

#4 (("Metered Dose Inhalers"[Mesh]) OR "Dry Powder Inhalers"[Mesh]) OR inhalers[All fields]

#5 ("Respiratory System Agents/administration and dosage"[Mesh]) OR "Anti-Asthmatic Agents/administration and dosage"[Mesh]

#6 (#2 OR #3 OR #4 OR #5): 138.625

#7 (#1 AND #6): 16.026

#8 (#7 AND (((Switch*[Title]) OR change*[Title]) OR changing[Title])) OR device choice[All fields]), Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2016/11/02: 160, efter frasortering af dubletter: 128 i RefWorks til gennemsyn.

Embase

Søgt den 3. november 2016 (exp = Explode subject headings/af = All fields)

#1 exp chronic obstructive lung disease/

#2 exp asthma/

#3 (asthma or copd or chronic obstructive lung disease).af.

#4 (#1 or #2 or #3): 352.099

#5 exp inhaler/ or exp soft mist inhaler/ or exp dry powder inhaler/ or exp powder inhaler/ or exp metered dose inhaler/

#6 exp medical nebulizer/ or exp home nebulizer/ or exp nebulizer kit/ or exp nebulizer/

#7 exp inhalation spacer/ or exp vaporizer/

#8 exp inhalation/ and exp drug administration/ or drug infusion/

#9 exp inhalational drug administration/

#10 inhaler.af. or inhalation device.af.

#11 (#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10): 70.727

#12 (#4 and #11): 24.747

#13 switch*.ti. or (change* or changing).ti.

#14 "device choice".af. or "choice of device".af.

#15 (#13 or #14): 346, limit to yr="2006 - 2017": 191, efter frasortering af dubletter fra tidligere søgning: 136 i RefWorks til gennemsyn.

Cinahl

Søgt den 3. november 2016 (MH = Mesh, TX = tekstord, TI = title)

#1 (MH "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive+") or TX copd or chronic obstructive pulmonary disease

#2 (MH "Asthma+") or TX asthma

#3 (#1 or #2): 67.851

#4 (MM "Nebulizers and Vaporizers") – Inhaler, use: Nebulizers and Vaporizers, Metered Dose Inhaler Use: Nebulizers and Vaporizers

#5 TX inhaler or TX inhaler devices

#6 TX inhaler technique or inhalation technique or inhaler use

#7 (MM "Administration, Inhalation")

#8 (MM "Inspiration, Respiratory") – Inhalation, use: Inspiration, Respiratory

#9 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8): 9.319

#10 TI change OR TI changing OR TI switch OR TI switching

#11 TX "device choice" OR TX "choice of device"

#12 (#10 or #11): 32.149

#13 (#9 AND #12): 109, limiters – Published Date: 20060101-20161231: 68, efter frasortering af dubletter: 56 i RefWorks til gennemsyn.

Cochrane

Søgt den 4. november 2016

#1 MeSH: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees

#2 "Chronic obstructive pulmonary disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 (#1 OR #2): 6933

#4 MeSH: [Asthma] explode all trees

#5 Asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 (#4 OR #5): 24.115

#7 (#3 OR #6): 30.483

#8 MeSH: [Administration, Inhalation] explode all trees

#9 MeSH: [Respiratory Therapy] explode all trees

#10 MeSH: [Nebulizers and Vaporizers] explode all trees

#11 MeSH: [Dry Powder Inhalers] explode all tree

#12 MeSH: [Metered Dose Inhalers] explode all trees

#13 MeSH: [Inhalation Spacers] explode all trees

#14 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13): 12.912

#15 "Inhaler":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#16 (#14 OR #15): 15.588

#17 (7 AND #16): 6312

#18 "Switch":ti (Word variations have been searched)
#19 "Change":ti (Word variations have been searched)
#20 "device choice":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#21 "choice of device":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#22 (#18 OR #19 OR #20 OR #21): 17.426
#23 (#17 AND #22): 67, Publ. Year from 2006-2016: 21, efter frasortering af dubletter: 1 i RefWorks.

SveMed:

Søgt den 4. november 2016

#1 exp:"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"

#2 exp:"Asthma"

#3 KOL OR KOLS

#4 COPD OR chronic obstructive pulmonary disease

#5 Kroniskt obstruktiv lungsjukdom OR kronisk obstruktiv lungesygdom OR kronisk obstruktiv lungesygdom

#6 Astma OR asthma

#7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6): 1750

#8 exp:"Inhalation" AND exp:"Equipment and Supplies"

#9 exp:"Inhaler"

#10 exp:"Nebulizers and Vaporizers"

#11 exp:"Nebulizers and Vaporizers"

#12 exp:"Metered Dose Inhalers"

#13 exp:"Inhalation spacers"

#14 exp:"Administration, Inhalation"

#15 inhal*

#12 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15): 617

#13 (#7 AND #12): 225

#14 Skift* OR Byt* OR Change OR Changing OR Switch* OR Device choice OR Choice of device: 2087

#15 (#13 AND #14): 1, til RefWorks.

Google

Søgt den 7.-10. november 2016. De første 4-6 sider gennemset, eventuelt relevante, henvisninger til hjemmesider samt publikationer valgt til videre gennemsyn i RefWorks.

Engelsk:

COPD inhaler/inhalation device choice: 1 hjemmeside, 5 publikationer

COPD inhaler/inhalation report: 1 publikation

Chronic obstructive pulmonary disease inhaler/inhalation device: 2 publikationer

Chronic obstructive pulmonary disease inhaler/inhalation report: Ingen valgt

Asthma inhaler/inhalation device choice: 1 hjemmeside, 3 publikationer

Asthma inhaler/inhalation report: 1 publikation

Dansk:

KOL inhalator: 1 publikation

KOL inhalation device: 1 hjemmeside, 1 publikation

KOL Inhalation rapport: 5 rapporter valgt, 1 artikel

Astma inhalator: 1 publikation

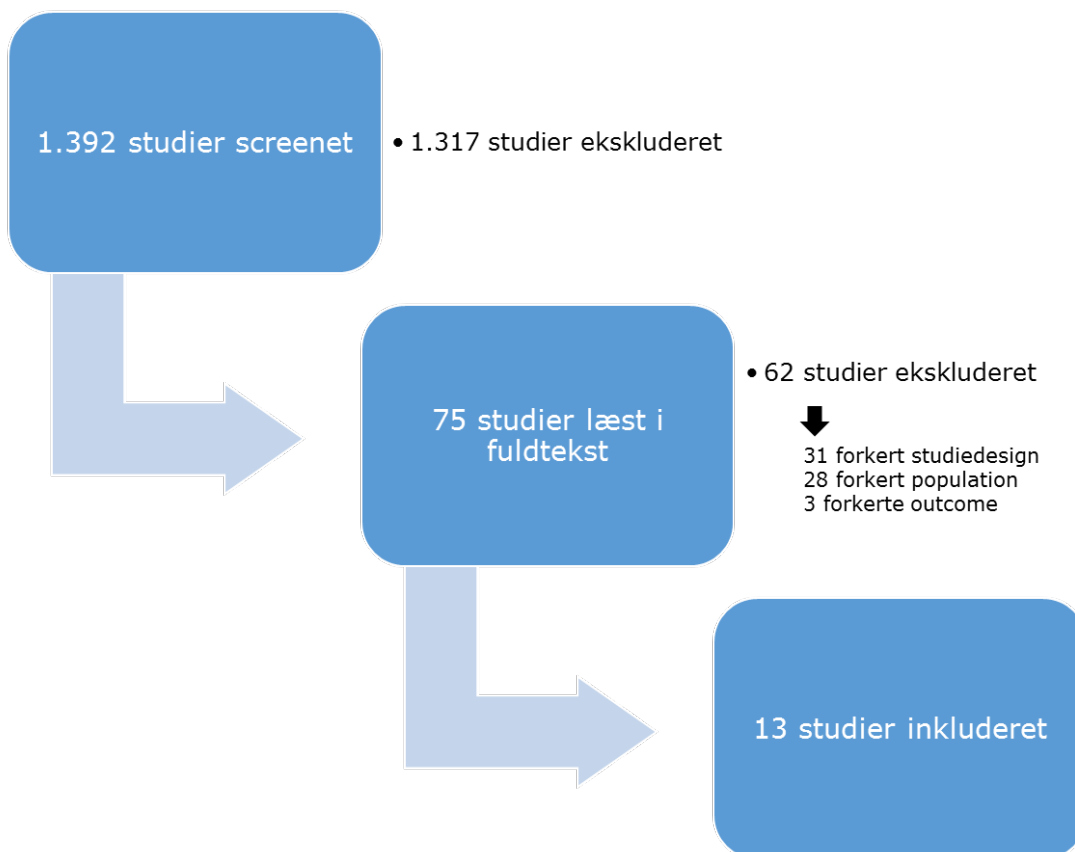
Astma inhalation device: 2 hjemmesider, 3 publikationer

Astma inhalation rapport: 1 hjemmeside, 2 publikationer

Bilag 2 Flowchart

Der blev ved litteratursøgningen fundet 1.392 artikler, som videregik til screening. Alle 1.392 artikler er screenet på overskrift og abstract, hvilket medførte 1.317 eksklusioner. De resterende 75 studier er gennemlæst i fuld tekst, hvilket medførte 31 eksklusioner grundet forkert studie-design (kvalitative studier, traditionelle oversigtsartikler, konferenceabstracts og ekspertudtalelser), 28 eksklusioner grundet forkerte patientpopulationer og tre eksklusioner grundet forkerte outcomes. Det samlede flowchart for udvælgelsen af studier til litteraturgennemgangen fremgår nedenfor.

I alt 13 studier blev inkluderet. Af disse omhandler otte studier konsekvenserne ved skift af inhalator, hvoraf tre studier udelukkende omfatter KOL-patienter, fire studier udelukkende omfatter astmapatienter, og et studie omfatter en blandet population af astma- og KOL-patienter. De resterende fem studier omhandler konsekvenserne ved lav adhærens blandt KOL-patienter i behandling med medicin, der indtages ved hjælp af inhalator.



Bilag 3 Anvendte forkortelser og begreber

Adhærens	En patients efterlevelse af de anbefalinger vedrørende medicinindtagelse, diæt eller livsstilsændringer, som et foreskrevet behandlingsforløb indebærer.
Antimikrobiel	Udtrykket "antimikrobielle" bruges til at henvise til agenter, ødelægge eller begrænse vækst af mikroorganismer. Antimikrobielle stoffer omfatter bl.a. antibiotika.
Budesonid	Binyrebarkhormon (kortikosteroid) til inhalation. Anvendes mod astma.
CI	Konfidensinterval. Mål for usikkerheden i punkt-estimatet for den undersøgte parameter. Et 95 % konfidensinterval indeholder med 95 % sandsynlighed den sande værdi af den undersøgte parameter.
DPI	Inhalationspulver.
Eksacerbation	Symptomforværring i form af øget åndenød, hoste mv.
EQ-5D	Et standardiseret spørgeskema til måling af helbredsrelateret livskvalitet.
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
Hazard ratio	Mål for den relative risiko.
ICS	Inhaleret kortikosteroid. Virker inflammationshæmmende.
KOL	Kronisk Obstruktiv Lungesygdom.
Kortikosteroid	Kortikosteroid bruges ofte i behandlingen af inflammatoriske og autoimmune tilstande, herunder bl.a. KOL. Det er syntetisk producerede hormoner, som ligner kortisol, der produceres i binyrerne.
LABA	Inhaleret langtidsvirkende β 2-agonist (adrenergika). Virker luftvejsudvidende.
LAMA	Inhaleret langtidsvirkende antikolinergika. Virker luftvejsudvidende.
MACE	Blodprop i hjertet, i hjernen eller dødsfald som følge af hjerte-kar-relaterede årsager (Major Adverse Cardiovascular Events).
P-værdi	Mål for statistisk signifikans. Ved valg af et signifikansniveau på 5 % betragtes resultater med en p-værdi under 0,05 som statistisk signifikante.
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin.
RCT	Randomiseret kontrolleret forsøg.
SABA	Inhaleret kortidsvirkende β 2-agonist (adrenergika). Virker luftvejsudvidende.
SAMA	Inhaleret kortidsvirkende antikolinergika. Virker luftvejsudvidende.



**Det Nationale Institut
for Kommuner og Regioners
Analyse og Forskning**

Købmagergade 22
1150 København K
E-mail: kora@kora.dk
Telefon: 444 555 00