

Hvilken effekt har e-helseintervensjoner på nyretransplantertes mestring av medisinhåndtering og helseråd?

En systematisk litteraturstudie

Øystein W. Simensen, kandidat nummer 1

Interdisiplinær helseforskning, mai 2023
xxx 60

Institutt for helse og samfunn
Det medisinske fakultet



Sammendrag

Bakgrunn: Nyretransplanterte må følge et strengt legemiddelregime og andre helseråd resten av livet for å beholde funksjonen i den transplanterte nyren så lenge som mulig. Tap av nyrefunksjonen over tid kan ha sammenheng med unøyaktig oppfølging av medisinske behandlingsråd. Ved å bruke e-helseintervensjoner til nyretransplanterte for å fremme mestring av helseråd og medisinhandling har transplantasjonssentre internasjonalt håp om å øke organoverlevelsen.

Hensikt: Å undersøke hvilken effekt e-helseintervensjoner har på mestring av medisinhandling og helseråd hos voksne nyretransplanterte med en systematisk litteraturstudie.

Metode: Et systematisk litteratursøk ble utført i Medline og Embase, Cochrane Library, CINAHL (Ebsco) og Svemed+. Søket returnerte i 2309 treff. Etter at duplikater var fjernet ble 1858 artikler vurdert med eksklusjons- og inklusjonskriteriene. 32 artikler var aktuelle, og syv randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. Studienes interne reliabilitet og validitet ble vurdert med risiko for bias verktøyet RoB 2. GRADE ble brukt til å vurdere kvalitetsnivået på det samlede evidensmaterialet fra de inkluderte studiene.

Resultat: I seks studier var medikamentetterlevelse hovedutfallet. Fire studier viste signifikant effekt. Variasjon i metodologisk kvalitet i studiene tillot ikke metaanalyse. Kvaliteten på evidensmaterialet ble vurdert til veldig lav. Studien viser at e-helseintervensjoner kan ha økt effekt på mestring av medisinhandling og helseråd hos nyretransplanterte, men evidensen er veldig usikker.

Konklusjon: Interaktive e-helseintervensjoner med utgangspunkt fra psykologisk teori, tidlig introdusert etter transplantasjonen kan ha effekt på nyretransplantertes mestring av medisinhandling og helseråd. Ytterligere forskning med sterkere design er av betydning slik at metaanalyser er mulig å gjøre. Videre bør det også legges inn flere og andre utfallsmål som ser på mestring i bredere forstand.

Abstract

Background: Kidney transplant recipients must follow a strict medical regime and other recommended health advice to keep the kidney transplant functioning as long as possible. Loss of kidney function over time in kidney transplant recipients may be related to non-adherence to medical treatment advice. Transplant centers worldwide have applied e-health interventions to kidney transplant recipients to help them to adhere to medication management and health recommendations so organ survival may increase.

Purpose: To do a systematic literature study to investigate e-health interventions' effect on coping with medication management and health advice in adult kidney transplant recipients.

Method: A systematic literature search was carried out in Medline (Ovid) and Embase (Ovid), the Cochrane Library, CINAHL (Ebsco), and Svemed+. The search returned 2309 hits. After duplicates were removed, 1858 articles were assessed with the exclusion and inclusion criteria. 32 articles were relevant, and seven articles from randomized controlled trials were included. The individual studies were assessed for internal reliability and validity with the risk of bias tool RoB 2. GRADE was used to assess the level of quality of the overall evidence material from the included studies.

Results: In six studies, medication adherence was the main outcome. Four studies showed a significant effect. Variations in methodological quality did not allow for meta-analysis. The overall quality of the evidence in the study was assessed as very low. The study shows that e-health interventions may have an increased effect on coping with medication management and health advice in kidney transplant recipients, but the evidence is very uncertain.

Conclusion: Interactive e-health interventions based on psychological theory, introduced early after the transplantation may have an increased effect on kidney transplant recipients' coping with medication management and health advice. Further research with stronger designs is warranted so that meta-analyses are possible to do, and more and other outcome measures that investigate coping in a broader sense should be included.

Forord.

Med en god følelse av utmattelse ønsker jeg å formidle takknemlighet til de som har hjulpet og støttet meg med å fullføre denne oppgaven.

Først og fremst tusen takk til Astrid Klopstad Wahl for veiledningene som alltid gjorde at jeg fikk energi og en positiv innstilling til å fortsette med arbeidet. Veiledningssamtalene ga meg en trygghet på å komme i mål.

Takk til bibliotekar Hilde Iren Flaatten for undervisning om søk i litteratordatabaser ved de innledende søkene under protokollarbeidet, og ikke minst for samarbeidet i utviklingen av søkestrategien til selve masteroppgaven og søket i litteratordatabasene. Vi er heldige som har tilgang til så god ekspertise.

Jeg vil også rette en takk til min leder Therese Bævre ved Nyre- og gastromedisinsk sengepost som har tilrettelagt slik at jeg har kunnet konsentrere meg om arbeidet.

Jeg er svært takknemlig overfor familien som har vært forståelsesfulle når jeg noen ganger har måttet prioritere annerledes enn vanlig, og sist, men ikke minst takk til min største «heiagjeng» Fabiola som har vært uvurderlig med sin tro på meg, og gitt støtte og oppmuntring.

Veien gjennom studiet har vært artig, interessant, krevende og svært lærerik, og blitt fylt av møter med gode kunnskapsrike mennesker.

Tusen takk alle sammen!

Innhold

1.0 Introduksjon	1
1.1 Oppgavens struktur	2
1.2 Nyresykdom, transplantasjon og helseråd	2
1.2.1 Anatomi og fysiologi	2
1.2.2 Monitorering av nyrefunksjonen.....	2
1.2.3 GFR og kronisk nyresykdom.....	3
1.2.4 Prevalens og mortalitet	3
1.2.5 Symptomer og behandling ved KN	4
1.2.6 Nyretransplantasjon	4
1.2.7 Immunforsvar og avstøtning.....	5
1.2.8 Medisiner og helseråd	6
1.3 E-helse og e-helseintervensjoner.....	8
1.4 Mestring av helseråd og medisinhandling	10
1.5 Utførte systematiske oversikter over e-helseintervensjoner til nyretransplanterte	14
1.6 Problemstilling	16
2.0 Metode	18
2.1 Systematiske oppsummeringer	18
2.1.2 Systematiske oversikter i kunnskapspyramiden	18
2.2 Etske overveielser	19
2.3 Litteratursøk	20
2.3.1 Litteratordatabaser	21
2.4 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	22
2.5 Studieseleksjon	23
2.5.1 Uttrekk av data og utfallsmål fra studiene	23
2.6 Kritisk vurdering av reliabilitet og validitet.....	24
2.6.1 Intern reliabilitet og validitet i studiene: risiko for systematisk skjevhet (bias) i RCT	24
2.6.2 RoB 2.....	26
2.6.3 Kvalitetsvurdering av en systematisk oppsummering.....	27
2.7 Endringer i protokollen underveis i prosjektet	29
3.0 Resultater	30
3.1 Søkeresultater.....	30
3.2 Karakteristikk av inkluderte studier	31
3.3 Innhold i e-helseintervensjonene	32
3.3.1 Virkemidler og måleinstrumenter i e-helseintervensjonene.....	33

3.3.2 Teori bak intervensjonene	35
3.3.3 Utfallsmål	35
3.4 Vurdering av risiko for BIAS med RoB 2.....	45
3.4.1 Randomiseringsprosessen (D1).....	46
3.4.2 Avvik fra den planlagte intervensjonen (D2).....	47
3.4.3 Manglende utfallsdata (D3)	49
3.4.4 Utfallsmålinger (D4).....	50
3.4.5 Rapporteringsbias (D5)	51
3.4.6 Oppsummering av studienes risiko for bias i domene	52
3.5 Evidenskvaliteten vist med GRADE	53
4.0 Diskusjon	54
4.1 Konklusjon	66
Referanser	67

Oversikt over tabeller og figurer

Tabell 1 PICO-skjema med utdrag fra den fullstendige søkeprofilen	20
Tabell 2 Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for studien	22
Tabell 3 Beskrivelse av inkluderte studier.....	37
Tabell 4 Resultater fra studiene	41
Tabell 5 Kvalitetsgradering med GRADE	53
Figur 1 Eksempel på signalspørsmål i RoB 2.....	27
Figur 2 Flytdiagram for studieutvalgelse.....	30
Figur 3 Risiko for bias i studiene	45

Vedlegg

- Vedlegg 1. Dokumentasjon litteratursøk
- Vedlegg 2. Eksempel på datainnsamlings skjema
- Vedlegg 3. Eksempel fra RoB 2

1.0 Introduksjon

Denne masteroppgaven omhandler pasienter med alvorlig kronisk nyresykdom (KN) som får nyreerstattende behandling (KRT/Kidney Replacement Therapy) og oppsummert kunnskap om effekten av e-helseintervensjoner på mestring av medisinhandling og helseråd. Pasienter med alvorlig KN har to behandlingsvalg: dialyse eller nyretransplantasjon (NTX). Forskning viser at NTX gir lengst overlevelse og best helserelatert livskvalitet uavhengig av alder ett år etter operasjonen (Heldal et al., 2019). Derfor er NTX oftest det foretrukne valget av behandlingsform. God medisinhandling og etterlevelse av helseråd etter en NTX er nødvendig for at den transplanterte nyren skal fungere så lenge som mulig, og dette krever høy grad av mestring fra pasienten (Tang et al., 2020).

Pasientens mestring i forbindelse med kronisk sykdom kan defineres som evnen til å takle/håndtere symptomer, behandling, fysiske og psykiske konsekvenser og livsstilsendringer som følge av sykdommen (Barlow et al., 2002, kap. 1.1. avsn. 3). En metaanalyse har vist at nyretransplanterte som ikke tok medisinene sine som foreskrevet hadde syv ganger høyere odds for å miste nyrefunksjonen, enn de som fulgte helserådene (Butler et al., 2004). Det er evidens for at intervensjoner for å øke mestring hos pasienter med kronisk sykdom har hatt god effekt (Barlow et al., 2002, kap. 3.4.3). Dette var før digitaliseringen startet for fullt i helsevesenet, og etter årtusenskiftet har elektronisk helse (e-helse) bredt om seg. Helseintervensjoner som er operasjonalisert og tilpasset for utførelse via internett eller mobile plattformer med verktøy og behandling oftest myntet på adferd kalles e-helseintervensjoner (Eysenbach et al., 2011).

De siste 20 årene har tidlig organ tap etter NTX blitt redusert betraktelig fordi det er utviklet og tatt i bruk bedre immundempende medisiner og kirurgiske teknikker. Allikevel har langtidsoverlevelsen for transplanterte nyrer stagnert. Tap av nyrefunksjonen over tid hos nyretransplanterte kan ha sammenheng med unøyaktig oppfølging av medisinske råd og da særlig når det kommer til medisinhandlingen (Gokoel et al., 2019). Ved å bruke e-helseintervensjoner til nyretransplanterte for å fremme mestring av helseråd og medisinhandling har transplantasjonsentre internasjonalt håp om å øke organoverlevelsen. Foreløpig har ikke nyretransplanterte i Norge et digitalt tilbud, noe som er etterspurt av både pasientene og helsepersonell. Hensikten med denne masteroppgaven er

derfor å gjøre en systematisk litteraturstudie av effekten e-helseintervensjoner har på nyretransplantertes mestring av medisinhandling og helseråd etter NTX.

1.1 Oppgavens struktur

Etter en presentasjon av teoretisk bakgrunn for pasientenes sykdom og utfordringer, tidligere publisert forskning relatert til oppgavens problemstilling, beskrives metoder for kunnskapsoppsummering og hvordan disse ble brukt i arbeidet med oppgaven. Deretter følger resultatene med en sammenfatning av analyser og oppsummering av resultater. Til slutt diskuteres funn og metode etterfulgt av en konklusjon.

1.2 Nyresykdom, transplantasjon og helseråd

1.2.1 Anatomi og fysiologi

Nyrene er plassert på hver sin side langs ryggsøylen bak leveren og magesekken. En nyre er 10–12 cm lang, bønneformet og veier rundt 150 g. En nyre består av over 1 million små kapillarnøster, glomerulus. Omsluttet av en kapsel med et rørsystem kalt tubulusapparatet danner glomerulus et nefron som er nyrens funksjonelle enhet. Nefronene regulerer syre-base-balansen og væske- og elektrolyttutskillelsen, der sluttproduktet blir urin. I urinen utskilles kreatinin og karbamid fra muskel- og proteinmetabolismen og avfallsstoffer fra nedbrytningen av legemidler i leveren (Holck, 2021). Det kan også følge med små mengder av proteinet albumin (Hartmann et al., 2021, s. 22). Ved siden av glomerulus ligger det juxtaglomerulære apparat som skiller ut hormoner. Her dannes aktivt vitamin D som blant annet muliggjør opptaket av kalsium fra tarmen. Apparatet danner også signalstoffene renin og erythropoitein som henholdsvis stimulerer til å opprettholde blodtrykket og produksjonen av røde blodceller i beinmargen (Holck, 2021). Alle disse funksjonene følger med en transplantert nyre. Ved NTX mottar pasienten kun en nyre og i sjeldne tilfeller to barnenyrrer (Hartmann et al., 2021, s. 204).

1.2.2 Monitorering av nyrefunksjonen

Nyrefunksjonen er nyrenes evne til å filtrere urin, og angis som glomerulær filtrasjonsrate (GFR). GFR er mengden milliliter blod nyrene filtrerer, og normal GFR er ≥ 120 ml/min. I klinisk praksis brukes estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) for å følge utviklingen av nyrefunksjonen (Hartmann et al., 2021, s. 33–35). Nyrefunksjonen kan også vurderes med kreatinverdier hos en pasient over en periode, slik det gjøres hos nyretransplanterte pasienter i Norge (Hartmann et al., 2021; Reisæter et

al., 2023). En annen markør for nyreskade er vedvarende proteinuri (vanligst er albuminuri) som følges opp med urinprøver. Hvis albuminurien øker indikerer det en forverring av skaden (Hartmann et al., 2021, s. 25–26).

1.2.3 GFR og kronisk nyresykdom

Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), en global organisasjon med sete i Belgia, utvikler og implementerer evidensbaserte kliniske veiledere for nyresykdom. Årlig oppdateres og diskuteres gjeldende praksis. KDIGO arbeider for å danne konsise forståelser for begrepene i feltet. KDIGO deler inn kronisk nyresykdom basert på GFR verdier i 5 kategorier eller stadier (G1–G5), og bruker GFR istedenfor nyrefunksjon som bestemmende for nivået på nyrekapasiteten:

G1 innebærer nyreskade, men med normal GFR (> 90 ml/min), G2 er lett redusert GFR (60–90 ml/min) med nyreskade, G3 er inndelt i to: 3a med mild til moderat nedsatt GFR (45–59 ml/min) og 3b med moderat til alvorlig GFR (30–44 ml/min), G4 er alvorlig nedsatt GFR (15–29 ml/min), og i G5 er GFR < 15 ml/min og benevnes som nyresvikt med eller uten spesifisert KRT (Levey et al., 2020, s. 969).

Albuminlekkasje fra nyrene inndeles i tre kategorier: A1–A3. A1 er < 30 mg/døgn, A2 er 30–300 mg/døgn og A3 er > 300 mg/døgn. Plasseringen i G1–G5 kombinert med mengden albumin i urin indikerer risikoen for utvikling av nyresykdom, jo høyere albumin, jo høyere risiko for reduksjon i GFR (Hartmann et al., 2021, s. 164–165).

Når nyresykdom og/eller -skade varer mer enn tre måneder uansett årsak, og/eller GFR er < 60 ml/min, defineres tilstanden som KN (Lameire et al., 2021, s. 517; Levey et al., 2020, s. 966).

Pasienter med KN har rett til oppfølging og behandling i spesialisthelsetjenesten (Helsedirektoratet, 2015).

1.2.4 Prevalens og mortalitet

I 2017 estimerte Bikbov et al. (2020) prevalensen for KN i verdens befolkning til 9,1 %, hvorav 0,07 % mottok KRT (Bikbov et al., 2020, s. 921). I Europa var 592 779 pasienter i KRT, med insidens på 88 453 inkludert 22902 nyretransplanterte (Kramer et al., 2020, s. 698–699). På verdensbasis ble mortaliteten ifølge Bikbov et al. (2020) anslått til å være 1,2 millioner med KN som direkte årsak, samtidig som 1,4 millioner døde av kardiovaskulære årsaker i forbindelse med KN. Død som en følge av KN er på 12. plass i verden og er økende (Bikbov et al., 2020, s. 722). I Norge samme år mottok

5155 pasienter KRT, og 584 var nye tilfeller siden 2016 (Kramer et al., 2020, s. 700 & 695). Ifølge Norsk nyreregister døde 488 pasienter med nyresykdom i stadium 5 i 2018 hvorav 129 var transplanterte (Norsk nyremedisinsk forening, 2020, s. 34). Basert på KDIGO sin inndeling av nyresykdom har mellom 9 og 11 % KN i Norge (Helsedirektoratet, 2015), og i USA er forekomsten 15 % (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). De vanligste kroniske nyresykdommene i Norge er nefrosklerose og glomerulonefritter (Hartmann et al., 2021, s. 107), mens ellers i verden dominerer nefrosklerose og diabetes (Bikbov et al., 2020, s. 710).

1.2.5 Symptomer og behandling ved KN

Pasientene merker lite til symptomene i de første stadiene av KN. Diagnosen oppdages ofte ved en tilfeldig helsesjekk. Tidlige symptomer på KN er mikroskopisk hematuri, protein i urinen, forhøyet blodtrykk eller kreatinin. Utviklingen kan behandles og bremses hvis den oppdages tidlig, noe som krever god mestring av etterlevelse til helseråd hos pasienten og regelmessig oppfølging fra lege, men progresjonen kan sjelden stoppes helt (Haynes & Winearls, 2010). Fra kategori G3 til G5 fører de reduserte nyrefunksjonene til en merkbar urinforgiftning hos pasientene på grunn av opphopning av avfallsstoffer og væske – uremi (Hartmann et al., 2021, s. 166). Vanlige uremiske symptomer er utmattelse, ødemer, kramper, kløe, uklarhet, anemi, endret smaksopplevelse, blødningstendens, vekttap og kvalme (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017, vedlegg s.13).

Den medisinske behandlingen og helserådene pasientene anbefales å etterleve blir mer omfattende etter hvert som GFR faller (Hartmann et al., 2021, s. 30, 165). Medisinsk behandling er streng blodtrykkskontroll (Xie et al., 2016), regelmessige helsekontroller og tabletter minst tre ganger om dagen (Chadban et al., 2020, s. 40). Pasientene i stadium 5 har ifølge Kistler et al. (2020) den strengeste dietten blant alle kroniske sykdommer. Pasientene har kostrestriksjoner på protein, fosfat, kalium og væskerestriksjon samt andre spesifiserte råd (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017; Kalantar-Zadeh et al., 2015; Kistler et al., 2020). Pasienter med GFR \leq 15 ml/min må ha KRT med dialyse eller NTX for å overleve. En vellykket NTX fjerner uremisymptomene og opphever så nær som alle kostrestriksjoner.

1.2.6 Nyretransplantasjon

For nitti år siden i Ukraina ble den første nyretransplantasjonen utført av dr. Yurii Voronoy (1896–1961). Pasienten hadde akutt nyresvikt og fikk en nyre fra en avdød pasient. Dr. Voronoy ønsket å

behandle årsaken til nyresvikten og midlertidig avlaste pasientens sviktende nyrer med et nyretransplantat, for deretter å fjerne transplantatet. Transplantatet produserte urin, men pasienten døde i løpet av kort tid. Dr. Voronoy ga ikke opp. Han beskriver senere to vellykkede tilfeller der pasienter med akutt nyresvikt fikk et midlertidig avlastende nyretransplantat for så å bli utskrevet fra sykehuset (Matevossian et al., 2009, s. 1132, 1137).

Verdens første vellykkede nyretransplantasjon til en pasient med kronisk nyresvikt ble utført av dr. Joseph Murray (1919–2012) i Boston, USA i 1954. Transplantasjonen var mellom eneggede tvillinger. Den transplanterte pasienten levde i 8 år og broren i 56 år etterpå (Shrestha et al., 2015). To år senere gjorde dr. Leif Efskind (1904–1987) Norges første NTX ved Rikshospitalet (RH), men pasienten døde etter 30 dager. Det tok 7 år, i 1963, før Norges og Nordens første NTX med et godt langtidsresultat ble et faktum. Dr. Ole Jacob Malm (1910–2005) ved Ullevål sykehus sto for regien da en mor donerte sin sønn en nyre som fungerte i 22 år (Thorsby, 2006). Med nye legemidler og testmetoder for å bestemme egnethet for transplantasjon ble det etablert et tilbud til selekterte pasienter i Norge. Inntil 1983 ble 118 pasienter nyretransplantert. Median overlevelse for en nyre fra avdød giver var i den perioden 1,8 år (Namek et al., 2021). Fra 1983 økte transplantatoverlevelsen og tilbudet til flere pasienter på grunn av nye og bedre legemidler. I dag er rundt 55 % av de transplanterte nyrene fra avdød giver i funksjon etter 10 år (Reisæter et al., 2019).

Prevalensen i Norge er omtrent 3700 med en insidens på rundt 250 (Norsk Nyreregister, 2022). Transplantasjonsventelisten har nesten doblet seg de siste 10 årene, og pr. april 2022 var den på 382 pasienter (Scandiatransplant, 2022). NTX kan utføres med levende eller anonym avdød giver (donor) til en mottaker (resipient), og i Norge er det enighet om og praksis for å alltid undersøke om det er mulig å finne en levende donor (Helsedirektoratet, 2012). Det er vanligst at et familiemedlem donerer, men en giver med et sterkt ønske om å donere til en person man kjenner godt kan også aksepteres. Å motta nyre fra levende giver har fordeler for resipienten: de kan transplanteres før oppstart i dialyse, noe som gir lengre overlevelse, og nyren begynner oftest å fungere med en gang (Hartmann et al., 2021, s. 192, 202). Siden 1983 har all organtransplantasjon blitt utført på RH, og virksomheten er regulert i transplantasjonslova. Resipienten og eventuelt (ev.) donor utredes på sitt lokalsykehus og settes på venteliste etter aksept på et tverrfaglig møte på RH (Reisæter et al., 2023).

1.2.7 Immunforsvar og avstøtning

Den største utfordringen med organtransplantasjon er immunreaksjoner hos resipienten mot donors fremmede vev. Denne reaksjonen kalles avstøtning. Unntaket er når donor og resipient er eneggede

tvillinger som tilfelle var ved transplantasjonen i Boston i 1954 (Shrestha et al., 2015).

For å unngå hyperakutt avstøtning må donor og resipient være blodtypeforlikelige. I enkelte tilfeller transplanteres resipienten med uforlikelig blodtype fra levende nyredonor (ABO-uforlikelig NTX). I disse tilfellene reduseres risikoen for hyperakutt avstøtning med medikamentell forbehandling, og ved en dialysemetode som fjerner antistoffene resipienten har mot donors blodtype (Lentine et al., 2017; Reisæter et al., 2023). I tillegg til blodtypeforlikeligheten vurderes likhetene i utvalgte humane leukocyttantigen-vevstyper (HLA) hos donor og resipient. HLA er en del av immunforsvaret som bidrar til å gjenkjenne eget og bekjempe fremmed vev. For å minske sannsynligheten for avstøtning sammenlignes HLA hos donor og resipient i blodprøver. Det kontrolleres også om resipienten allerede har antistoffer mot donors HLA, eller antistoffer mot de vanligste typene HLA representert hos tilfeldig utvalgte blodgivere. Innenfor gitte kriterier fordeles (allokeres) nyren til resipienten med færrest forskjeller i HLA. I tillegg til HLA- og blodtypeforlikelighet er riktig livslang immundempende medikamentell behandling avgjørende (Jakobsen et al., 2019). Avstøtning omtales også som reaksjon eller forkastelse, og fører ubehandlet til reduksjon eller tap av nyrefunksjonen (Vartdal, 2020). Er det mistanke om avstøtning for eksempel ved kreatininstigning $\geq 20\%$ tas en nyrebiopsi. Behandling av avstøtning er intravenøse immundempende medisiner og justering av peroral immunsuppresjon (Reisæter et al., 2023).

1.2.8 Medisiner og helseråd

Alle nyretransplanterte må ha immunsuppresiv induksjonsbehandling både peroralt og intravenøst. Hvilke intravenøse medikamenter avhenger av om resipienten har annen blodtype, har høy-, medium- eller standard risiko for å utvikle avstøtning, eller om mottakeren tidligere har hatt malign sykdom. Resipienter følger en høyrisikoprotokoll hvis de har HLA-antistoffer mot donor (donorspesifikke antistoffer/DSA) og/eller mot et tilfeldig panel blodgivere sine HLA-typer (panelreaktive antistoffer/PRA), og en intermedieærprotokoll hvis det foreligger PRA. Det administreres mer potente immundempende medisiner desto høyere risikoen er, og alle inkluderer behandling med metylprednisolon. Den intravenøse induksjonsbehandlingen kan gis i 10 dager og virker i flere måneder etter en NTX (Felleskatalogen AS, 2020; Reisæter et al., 2023).

Vedlikeholdsbehandlingen består hos de fleste av tre perorale immundempende medikamenter som må tas daglig til faste tidspunkt resten av livet. Det er kalsinevrinhemmere (CNI) takrolimus (Prograf® eller Advagraf®) eller ciklosporin (Sandimmun Neoral®), mykofenolat (CellCept® eller Myfortic®) og et kortikostereoid (prednisolon). Til noen pasienter brukes sirolimus (Rapamune®) og

everolimus (Certican®) (Reisæter et al., 2023; Reisæter et al., 2019). Prograf® og CellCept® må tas to ganger med 12 timers mellomrom kombinert med en dose prednisolon om dagen. Legemidlene doseres basert på serumkonsentrasjonen av virkestoffet 12 timer etter siste dose (C₀) og måles flere ganger i uka de første to månedene. Ved stabile nivåer kan pasienten bytte til depotutgaven av Prograf®; Advagraf® (Reisæter et al., 2023). Fordi legemidlene, og særlig takrolimus, har et smalt terapeutisk område (4–7 µg/L), er det nødvendig at pasienten tar de foreskrevne dosene til riktig tid. Slurv med doser og tider øker risikoen for avstøtning, bivirkninger og infeksjoner (Reisæter et al., 2019). Dosene for prednisolon trappes ned i henhold til pasientens medisinprotokoll og det tas ikke blodprøver for medisinkonsentrasjoner.

Bivirkningene er avhengige av dosene, men den livslange vedlikeholdsbehandlingen utsetter pasientene for de vanligste langtidsbivirkningene som skjør hud, benskjørhet, hyperglykemi med flere. Prednisolon kan også maskere infeksjonssymptomer som for eksempel feber (Felleskatalogen AS, 2022a). Et utvalg av de vanligste (1–10 %) bivirkningene for CNI er hodepine, hypertensjon, kvalme, diare, tremor, posttransplantasjonsdiabetes, nedsatt nyrefunksjon, hypomagnesemi, hyperkalemi, søvnforstyrrelser, gingival hyperplasi og hirsutisme (oftere med Sandimmun Neoral®), alopesi (oftere med Prograf®). Svært vanlige bivirkninger (> 10 %) av mykofenolat er diare, anemi, leukopeni, hypertensjon, feber, hyperkolesterol- og hypofosfatisme. Medikamentene gir også økt mulighet for infeksjoner med sopp, bakterier, parasitter og virus (Felleskatalogen AS, 2021, 2022b). På grunn av de immundempende legemidlenes virkninger og bivirkninger må pasientene bruke flere andre medisiner. De får blant annet antibiotiakprofylakse og legemidler for å redusere risikoen for magesår (Reisæter et al., 2023).

Helserådene etter NTX er rettet mot de fysiologiske og psykologiske endringene som kan inntre, i tillegg til påvirkningen KN har hatt på pasientene (Jamieson et al., 2016; Pisanti et al., 2017). Rådene er ment å forebygge kort- og langtidsbivirkninger av medisinene samt å øke tidsperspektivet for nyrefunksjonen. Pasientene får svært mange helseråd, så noen få er her valgt ut for å illustrere noen av livsstilsendringene det er ønskelig at pasientene skal mestre. For å følge helserådene etter en vellykket transplantasjon må mange pasienter endre adferd. De må avvenne seg anbefalte vaner og lære seg nye med andre egenomsorgskrav. Det gjelder for eksempel pasientene som før transplantasjonen ikke hadde urinproduksjon og måtte ha hemo-dialysebehandling for å overleve. Ernæringsrådene for dem er helt motsatte enn før NTX. Pasientene blir blant annet anbefalt å drikke rundt 2 liter væske og spise kaliumrik mat daglig, noe som før transplantasjonen var forbundet med

stor helserisiko (Skaare, 2019; Tazmini, 2021). I tillegg til å være nøye med å ta medisinene som foreskrevet, må pasientene lære å observere og vurdere seg selv for endringer, og kunne avgjøre når de må kontakte helsevesenet for profesjonell hjelp. Pasientene bør ha kunnskap om referanseverdier for blodprøver for blant annet å kunne skille mellom kliniske symptomer på infeksjon og avstøtning (Jamieson et al., 2016). Pasientenes reduserte immunforsvar gir en høyere risiko for kreft og særlig hudkreft. Til tross for en nedgang i forekomsten de siste 30 årene er den høyere enn i den generelle befolkningen (Rizvi et al., 2017). Av den grunn må pasientene være oppmerksomme på hudendringer og møte til alle avtalte spesialistkontroller. Pasientene må også være bevisste på å beskytte seg mot solen ved å oppholde seg mest i skyggen og bruke solkrem med høy solfaktor (Eckardt & Kasiske, 2009). For å forebygge bivirkningene fra medisinene som gir økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og benskjørhet, gis det anbefalinger og praktiske råd om å være i regelmessig fysisk aktivitet og følge en hjertevennlig diett (Eckardt & Kasiske, 2009). I Norge anbefales nyresipientene å etterleve rådene fra Helsedirektoratet ved hjerte og karsykdom og osteoporose (Helsedirektoratet, 2018), men det er enkelte matvarer og idretter pasientene må unngå helt (Oslo Universitetssykehus, 2021b; Toleikyte & Øvergård, 2021). Mellom 10–20 % får diagnosen post-transplantasjonsdiabetes (Jenssen & Hartmann, 2019), og de får spesielle livsstilsråd om blodsukkerkontroll og forebygging av diabeteskomplikasjoner (Oslo Universitetssykehus, 2021a). I tillegg til rådene over, må pasientene være observante og vise årvåkenhet ved bivirkninger og symptomer på sykdom, og de får spesielle råd angående seksualitet, hygiene, reiser, tannhelse samt rolleendringer de kan oppleve etter NTX (Jamieson et al., 2016; Oslo Universitetssykehus, 2021a).

1.3 E-helse og e-helseintervensjoner

Den mest siterte referansen for å beskrive e-helse fra 2001 sier e-helse kan forstås som: «[...] helsetjenester og informasjon formidlet eller forbedret gjennom internett og relaterte teknologier [...]» (Eysenbach, 2001, avsn. 3, min oversettelse). Definisjonen på e-helse i Norge fra e-helsedirektoratet er en avledning og lyder: «[...] bruk av informasjons- og kommunikasjonsteknologi (IKT) for å bedre effektivitet, kvalitet og sikkerhet i helse- og omsorgssektoren.» (Direktoratet for e-helse, 2022, avsn. Om e-helse). E-helse er et bredt begrep som ifølge Eysenbach (2001) først oppsto innen industrien og reklamemiljøet, før det fra 1999 ble mer og mer tatt i bruk innen akademia (Eysenbach, 2001). E-helse begrepet har i stor grad avløst det som tidligere ble benevnt som telemedisin, så for eksempel videokonsultasjoner sorteres under begrepet (Braut, 2019). Van Gemert-Pijnen et al., (2018) skriver om utvikling, teori og forskning på e-helse. Deres definisjon er at e-helse er bruk av teknologi for å støtte helse, velvære og helsetjenester (s. 7, tab. 1.1). Til å begynne med var e-helseteknologi kun skriftlige websider pasienter og fagpersoner kunne lese, men

teknologiutviklingen av internettet har åpnet mulighetene for interaktiv kommunikasjon mellom og på tvers av alle grupper forbundet med helsevesenet (van Gemert-Pijnen et al., 2018, s. 8). Nå er e-helse utbredt i alle deler; pasientene kan lese epikriser via internett, journaler og kvalitetssystemer for helsepersonell er lett tilgjengelige, pasientkonsultasjoner kan gjøres online og resepter kan fornyes online osv. Innen transplantasjonsvirksomheten brukes e-helseteknologi blant annet til å allokere donornyrrer ved søk i ventelistene for den beste HLA-matchen (Torlak et al., 2016; Weinreich et al., 2022), og for informasjon og opplysningsvirksomhet til pasienter og helsepersonell på internett som for eksempel på nettsiden til Stiftelsen organdonasjon.no (<https://organdonasjon.no>).

Fremveksten av mobiltelefoner og annen lignende teknologi har tilføyd e-helse en voksende undergruppe; mobilhelse (m-helse) (Braut, 2019), og andelen med tilgang til smarttelefoner (mobiltelefoner med datamaskinfunksjoner) økte fra 57 % til 96 % i perioden 2012–2021 i Norge (Statistisk sentralbyrå, 2022). M-helse betegner teknologi brukeren har med seg. Teknologien støtter tilgjengelige helsetjenester eller -hjelpemidler for eksempel nettbrett, mobiltelefoner, smartklokker etc. (Braut, 2019). Sensorer med sendere festet til eller i kroppen som registrerer, lagrer og sender data om brukeren er også en del av m-helse konseptet. Alle disse kommunikasjonsplattformene blir brukt i e-helseintervensjoner (Kelders & Howard, 2018, s. 52–53, 59). Ifølge van Gemert-Pijnen et al. (2018) kan e-helseteknologi beskrives og kategoriseres fra tre innfallsvinkler avhengig av hvilket perspektiv man vil formidle og belyse. Teknologien kan beskrives med funksjonen den har i helsesammenheng (for eksempel diagnostikk, folkehelseopplysning etc.), med sine egenskaper for personlig bruk (mulighetene for interaktive handlinger, overvåking og coaching etc.) eller med hvilken innflytelse på helsevesenet den har (infrastrukturbeskrivelser, vektlegging på mulighetene i teknologien for innovasjon eller forstyrrelser) (van Gemert-Pijnen et al., 2018, s. 6). I denne oppgaven er det personlig bruk av teknologien hos nyretransplanterte som er i fokus.

I e-helseintervensjoner er IKT virkemiddel for å påvirke helse og helseadferd. Teknologien i e-helseintervensjoner er ifølge van Gemert-Pijnen et al. (2018) spesielt fokusert på å intervenere i en eksisterende kontekst ved å endre adferd og/eller kognisjon. E-helseintervensjoner som bygger på og integrerer teoretisk aspekter og tilnærming fra psykologi, har vist seg å være mer vellykkede for adferdsendring hos pasienter, enn intervensjoner som alene baserer seg på teknologi med velfungerende og flott design (van Gemert-Pijnen et al., 2018, s. 7–8).

En av flere fordeler med e-helseintervensjoner er mulighetene for å nå mange, som for eksempel under Covid-19 pandemien da informasjon om endring av adferd angikk hele verdens befolkning. I Norge ble Smittestopp-applikasjonen fra helsemyndighetene lastet ned over 1,3 millioner ganger (Folkehelseinstituttet, 2022). Andre fordeler med e-helseteknologi er tilgjengeligheten, særlig innen m-helse. I tillegg kommer utholdenheten, nøyaktigheten og objektiviteten i registreringer, mulighetene for å sammenstille data samt potensialet for å ivareta anonymitet samtidig med personlig tilpasning. Den store mengden informasjon som kan lagres uten fysisk stor plass bør også nevnes (Kelders & Howard, 2018, s. 48–51).

1.4 Mestring av helseråd og medisinhandling

I det norske språket betyr å mestre: å rå med, å styre eller å beherske ("Mestring," 2022), og begrepet inntar ulike meninger basert på konteksten det blir brukt i (Svartdal, 2018). I en helsekontekst beskriver Olsson og Vågan (2018) mestring på norsk med at «[...] mestring handler om at den enkelte person endrer forestillinger, følelser og adferd på en måte som gjenoppretter mening og sammenheng i livet, som bidrar til å bearbeide følelsesmessige reaksjoner, problemløsning og forbedret livssituasjon» (Olsson & Vågan, 2018, avsn. 1). Ved KN og NTX gjennomgår pasienten store endringer psykisk, fysisk og sosialt, så mestringsforståelsen til Olsson og Vågan (2018) kan være passende og er i tråd med betydningen Barlow et al. (2002) gir mestring hos kronisk syke nevnt innledningsvis (Barlow et al., 2002).

Ulike mestringsteorier og -modeller kan forklare og bidra til vellykket mestring av endringer, og til opprettholdelse av adferdsendringer, hos kronisk syke med langvarige helseutfordringer. Noe det uansett synes enighet om, er at læring og kunnskap om det som skal mestres er vesentlige faktorer for å lykkes (Vågan et al., 2021). Dr. Alfred Bandura (1925–2021) regnes som psykologen bak sosialkognitiv læringsteori. I korthet handler teorien om at tanker og adferd hos mennesker skapes i et samspill med andre. Egne faktorer som motivasjon, følelser, tanker og adferd er gjenstand for gjensidig påvirkning fra andre personers erfaringer, meninger og innspill i ulike sosiale miljøer. Bandura viste gjennom studier at adferd formes ved observasjon av andres handlinger. Det betyr ikke at man gjør det samme som den man observerer, men ser hvilke konsekvenser den andres handlinger gir, og deretter velger egen respons til situasjonen. Rollemodeller har en sentral rolle her (Vågan et al., 2021, s. 34). Teorien om «Self-efficacy» er en komponent i sosial kognitiv læringsteori (Bandura, 1997, s. 34–35), og begrepet kan oversettes til mestringsforventning eller mestringstro ("Self-efficacy," 2021). Mestringstro kan ifølge Bandura (1997) referert i Vågan et al. (2021), bidra til

å forklare læring og endring (Vågan et al., 2021, s. 33). Ifølge Bandura (1997) er en persons oppfattelse av egen mestringsforventning troen på egne evner til å organisere og utføre nødvendige handlingsforløp som fører til en gitt prestasjon (s. 3), og det er i interaksjonene mellom person, adferd og miljøet mestringsforventning initieres og formes (Bandura, 1997, s. 6). Videre hevder Bandura (1997) det er ens egen oppfattelse av mestringstro som styrer hva man velger å gjøre og hvor mye innsats man legger i det (s. 24). Evidens som taler for at mestringstro er en viktig faktor for langvarig adferdsendring ble blant annet vist i en eldre studie av nyretransplanterte. Der hadde deltakerne med en høy grad av mestringstro på å etterleve en plan om å følge medisinske råd etter NTX forlenget nyrefunksjon, sammenlignet med deltakerne som hadde mindre grad (av mestringstro) (Degeest et al., 1995).

En annen teori som anses å underbygge læring og mestring er selvbestemmelsesteorien (Ryan & Deci, 2000). Teorien handler om hva som skaper, underbygger og opprettholder motivasjon, blant annet motivasjon for endring i helseadferd, noe nyretransplanterte ofte er nødt til. Ifølge Deci og Ryan (2000) er en tilfredstillende av de tre grunnleggende psykologiske behovene tilhørighet, kompetanse og selvbestemmelse viktig for å skape en autonom motivasjon. Det er gjerne ved slik selvdreven indre motivasjon at blant annet læring kan oppnås (Vågan et al., 2021, s. 38). Stimulans til å skape denne typen motivasjon kan oppnås med flere ytre påvirkninger for eksempel belønning eller at helsepersonell kan legge til rette for selvbestemmelse med undervisning og informasjon (Vågan et al., 2021, s. 42).

Pasientenes etterlevelse til foreskrevet behandling benevnes på engelsk som adherence eller compliance. Compliance viser til passivitet, føyelighet og lydighet og mange anser begrepet som gammeldags og paternalistisk så adherence brukes nå mer (Spigset & Viktil, 2021). Innen transplantasjonsmiljøet har adherence vært den foretrukne termen til fordel for compliance eller andre uttrykk siden 2009 (Fine et al., 2009). Videre i oppgaven brukes begrepene adherence eller etterlevelse til behandling synonymt. Manglende etterlevelse eller non-adherence (NA) på engelsk blir definert som «tilstrekkelig avvik fra det foreskrevne medisinske regime til å negativt påvirke den intenderte effekten» (Fine et al., 2009, avsn. 6, min oversettelse). Ifølge Vrijens et al. (2012) er det anerkjent at adferd som gir god adherence er betinget i evner, ressurser, kunnskap og motivasjon hos pasienten. Disse faktorene påvirkes av sosiale prosesser og miljøet, også fra helsevesenet. Parallelt med forståelsen av at god adherence har flere årsaker, har også pasientenes valgmuligheter og påvirkningskraft innen helsebehandling økt. Så at adherence begrepet blir mer brukt enn

compliance, og etter hvert vil overta helt kan være en naturlig konsekvens også av dette (Vrijens et al., 2012).

Adherence innebærer mer enn etterlevelsen til å ta legemidler slik de er foreskrevet. Jf. Verdens helseorganisasjons (WHO) definisjon på terapi i et langtidsperspektiv forstås adherence som: «i hvilken utstrekning en persons adferd til å ta medisiner, følge en diett, og/eller endre livsstil samsvarer med de avtalte anbefalinger fra helsepersonell» (Sabaté, 2003, s. 3, min oversettelse). Så å la være å møte til avtalte kontroller, eller manglende etterlevelse av andre helseråd karakteriseres også som NA. Å ikke møte til kontroll kan for nyretransplanterte medføre økt risiko for avstøtning, tap av transplantatet og død. Det viste Taber et al. (2017) i en retrospektiv kohortstudie i en amerikansk nyretransplantert populasjon (n = 3656). Pasienter som ikke hadde møtt til > 12 % kontroller hadde estimert 71 % større risiko for organtap, og 31 % økt risiko for død (Taber et al., 2017, s. 93). Manglende medikamentetterlevelse blant nyretransplanterte er vanskelig å tallfeste nøyaktig. Gokoel et al. (2019) estimerte NA til medikamenter fra 36–55 %. Årsakene til det store spennet i estimatet kan være flere for definisjonene på NA varierer i studier. Noen anser at annet enn > 90 % etterlevelse til medisiner er NA, andre > 80 %, og det er forskjellige måter å måle det på klinisk. Det er allikevel evidens for at forekomsten er høy (Dew et al., 2007; Gokoel et al., 2019), og at NA øker etter hvert som tiden går etter NTX (Nevins & Thomas, 2009).

Ifølge Fine et al. (2009) er det risikofaktorer for NA på fem områder hos pasienter: sosialøkonomiske, pasientrelaterte, sykdomsrelaterte, behandlingsrelaterte og faktorer knyttet til helsetjenesten og helsearbeiderne. Mer konkret har forskning blant kronisk syke vist at risikoen for manglende etterlevelse er høyere blant ungdom, menn, pasienter med lav utdanning og/eller har lav inntekt (Fine et al., 2009).

En felles taksonomi og terminologi innen adherence-forskning ble publisert i 2012 (Vrijens et al., 2012). Denne konseptualiseringen klassifiserte medisinadherence til tre områder; adherence til medisiner, håndtering av adherence, og adherence-relatert forskning. Håndtering av adherence er prosessen som tilrettelegger for, overvåker og støtter adherence til medisiner blant de involverte (pasient, lege, legemiddelsystemer som elektroniske dosetter osv.), og adherence relatert forskning omfatter arbeid som undersøker årsakene bak eller konsekvensene av avvik fra ordinert og faktisk medisiner. Definisjonen på medisinadherence er «prosessen der pasientene tar sine medisiner

som foreskrevet, [...]» (Vrijens et al., 2012, tab. 2, min oversettelse). Medisinadherence-prosessen deles videre inn i tre målbare faser: initierings-, implementerings- og avbruddsfase. Avvik fra avtalt medisinregime i en eller flere av fasene betyr at man er NA. I førstnevnte fase innebærer det at pasienten ikke starter med medisinene som avtalt. Implementeringsfasen spenner fra den første til den siste foreskrevne medisindosen. I denne perioden registreres pasientens bevisste eller ubevisste glemte doser, feil mengde eller gale tidspunkter for medisininntaket. Sist er avbruddsfasen som er tidspunktet pasienten slutter å ta medisinen på, uansett årsak. Her registreres det om pasienten ha sluttet for tidlig eller for sent med medisinene i henhold til avtalt varighet på legemiddelordinasjonen (Vrijens et al., 2012). Så i 2018 kom retningslinjer for rapportering av adherence i studier som bygger på det foregående (De Geest et al., 2018). Dette gjør at vitenskapen har en felles plattform å referere til når adherence skal måles og undersøkes.

Medikamentetterlevelse kan undersøkes objektivt eller subjektivt ifølge Osterberg og Blaschke (2005). Objektive målemetoder kan være biologiske analyser. Vanligvis analyseres blodprøver for nivået av metabolitter eller virkestoff fra en medisin for eksempel takrolimus, eller man måler biomarkører som for eksempel kreatinin. Elektroniske registreringer fra dosetter gir presise målinger for uttak av medisinen, men man vet ikke om legemiddelet faktisk er inntatt (Osterberg & Blaschke, 2005). Samtidig regnes elektronisk overvåking med målinger fra elektroniske dosetter for å være referanse standard hos mange forfattere ifølge Gokoel et al. (2019). En mer ressurskrevende og upraktisk objektiv metode er direkte observasjon av medisininntak (DOT). Subjektivt kan opplysninger om adherence innhentes med selvrapporing ved at pasienten besvarer et spørreskjema om medisininntak, kvitterer i en applikasjon ved medisininntak, helsepersonell kan telle gjenværende piller i en dosett, eller reseptuttak fra apotek kan sammenlignes med foreskreven dosering (Osterberg & Blaschke, 2005).

Alle målemetodene har flere mulige feilkilder, men DOT anses som mest pålitelig ifølge Osterberg og Blaschke (2005). Allikevel kan pasienten gjemme medisinen i munnen og lure observatøren. Blod- og/eller urinanalyser reflekterer ikke nødvendigvis langvarig etterlevelse fordi pasientene kan ha tatt medisinene regelmessig i dagene før prøvetaking, men ikke ellers. Spørreskjemaer har en tendens til å overestimere etterlevelse fordi pasientene ikke husker riktig, eller de vil gi et svar som ikke fremstiller dem selv negativt, men et svar som gjør behandleren fornøyd (Osterberg & Blaschke, 2005). Det er heller ingen garanti for hvem det er som har fylt ut spørreskjemaet. Schafer-Keller et al. (2008) har foreslått en alternativ målemetode ved hjelp av en kompositt overholdelse score (CAS)

som er sammensatt av objektive (blodprøveverdier) og subjektive mål (klinikervurderinger og egenrapporteringer). Metoden gir akseptabel følsomhet og nøyaktighet sammenlignet med elektronisk overvåking ifølge Schafer-Keller et al. (2008).

1.5 Utførte systematiske oversikter over e-helseintervensjoner til nyretransplanterte

Det har de siste årene blitt publisert flere litteraturoversikter som undersøker om e-helseintervensjoner gir bedre resultater enn standard behandling til nyretransplanterte pasienter.

I 2019 publiserte Stevenson et al. (2019) en systematisk litteraturoppsummering fra 43 kvantitative publikasjoner. Her deltok pasienter fra hele spekteret i uremiomsorgen hvorav 15 studier omfattet nyretransplanterte. Stevenson et al. (2019) undersøkte hvilke fordeler og ulemper e-helseintervensjoner hadde på helseadferd og kliniske endepunkter hos pasientene. Forfatterne rapporterte om en gjennomgående lav grad av sikkerhet for at resultatene i studiene kunne gjenskapes i lignende studier i fremtiden. Stevenson et al. (2019) fant at pasientene i studiene var positive til, og hadde et høyt nivå av tilfredshet med e-helsehjelpemidlene. Forfatterne kunne bare sammenstille og gjøre en effektanalyse på 3 av de 98 utfallene fra studiene. Analysene viste at e-helseintervensjoner hadde effekt på vektreduksjon mellom dialysebehandlingene, reduksjon i saltinntak hos dialysepasienter og død. Disse resultatene bygde på evidens de vurderte til å ha usikker til høy risiko for metodologiske svakheter, og de vurderte kvaliteten på evidensen til lav, og til veldig lav på utfallet om død i studiene (Stevenson et al., 2019). De andre 95 utfallene kunne ikke sammenlignes statistisk fordi de hadde for store ulikheter med tanke på utformingen av intervensjonene, antall deltakere eller varighet, rapporteringene av utfall mm. Forfatterne konkluderte med at e-helseintervensjoner kan påvirke de omtalte helseutfordringene hos dialysepasienter, men kunne ikke gi noen anbefalinger for bruk av e-helse til nyretransplanterte. De vurderte kvaliteten på studiene til å være for lav til å gjøre det. De etterlyste mer standardiserte utfallsmål og høyere kvalitet på fremtidige studier for å kunne gjøre meningsfulle sammenligninger av e-helseintervensjoner (Stevenson et al., 2019).

Mens Stevenson et al. (2019) inkluderte studier med alle uremiske pasienter under behandling, publiserte Tang et al. (2020) en systematisk oversikt og metaanalyse over studier (n = 21) av transplanterte som hadde mottatt solide organer (hjerte, lunge, bukspyttkjertel eller nyrer). Tang et al. (2020) undersøkte hvilken nytte og/eller skade e-helseintervensjoner kunne ha for organresipientene. På kort sikt viste Tang et al. (2020) sine analyser at e-helseintervensjoner kan

bedre medisinadherence. Tang et al. (2020) kunne også vise at e-helseintervensjoner som inneholdt flere funksjoner, for eksempel både påminninger og rådgivning, hadde effekt på egenkontroll over helseadferd på noen områder blant lungetransplanterte. Ingen av forsøkene beskrev skade i adekvate detaljer, men ni av studiene rapporterte om frafall av deltakerne som kunne relateres til e-helsekomponenten i intervensjonen. Forfatterne vurderte evidensen i resultatene til å ha lav, til veldig lav kvalitet. Tang et al. (2020) konkluderer med at det trengs evalueringer underveis i studier med søkelys på hvilke komponenter i multifunksjonelle e-helseintervensjoner som forbedrer utfallene hos pasienten (Tang et al., 2020).

I 2020 publiserte Lee et al. (2020) en systematisk oversikt og metaanalyse som så på effekt av e-helseintervensjoner på medikamentetterlevelse hos voksne organtransplanterte sammenlignet med kontrollgrupper med tradisjonell oppfølging (Lee et al., 2020). Lee et al. (2020) inkluderte syv studier hvorav den største studien undersøkte alle organtransplanterte. De resterende seks studiene var likt fordelt mellom lunge- eller nyretransplanterte (Lee et al., 2020). Sammenlignet med kontrollgruppene var e-helseintervensjoner like effektive på medisinadherence og medisinkunnskap hos deltakerne (to studier: Suhling et al. (2014) og Harrison et al. (2016) målte også deltakernes legemiddelkunnskap). Lee et al. (2020) ønsker seg flere høykvalitetsstudier for å øke kunnskapsgrunnet over effekten e-helseintervensjoner har på transplantertes medikamentetterlevelse. De formidler også et behov for standardiserte målinger og definisjoner på medisinadherence slik at studiekvaliteten kan bli bedre på området (Lee et al., 2020).

Eslami et al. (2021) undersøkte om it-baserte intervensjoner hadde effekt på pasientenes evner til å ta vare på egen helse (self-management), og publiserte en systematisk oversikt over studier (n = 8) med nyretransplanterte hvorav en av studiene var pasienter med KN på venteliste. Resultatene viste at det i 18 av 30 utfall var en signifikant effekt i gruppene som fikk e-helseintervensjonene. Eslami et al. (2021) etterlyser flere studier som undersøker livskvalitet, kostnader og utfall på kort og lang sikt. De anbefaler også at e-helseintervensjonene burde starte før NTX. Senere samme år publiserte Abasi et al. (2021) en systematisk oversikt over publisert litteratur (n = 16) der m-helseapplikasjoner myntet på å øke self-management hos alle organtransplanterte postoperativt og effekt blir beskrevet. Den inkluderte litteraturen bekreftet resultatene til Eslami et al. (2021) fra nyretransplanterte (Abasi et al., 2021). Oversikten til Abasi et al. (2021) konkluderte med at m-helse på mange områder styrker self-management hos organtransplanterte, inkludert medikamentetterlevelse. For bedre utnyttelse og resultater av m-helse oppfordrer Abasi et al. (2021)

m-helseutviklere til å være mer oppmerksomme på sluttbrukerens forventninger og deltakelse, samt design og brukervennlighet på applikasjonene (Abasi et al., 2021).

1.6 Problemstilling

For å hjelpe pasientene videre i prosessen mot et bedre liv etter transplantasjonen blir det arbeidet kontinuerlig med å forbedre pasientenes opplæring, også i Norge. I 2014 ble et forskningsbasert opplæringsprogram implementert i den postoperative oppfølgingen til nyretransplanterte. Det førte til mer systematisk og individualisert undervisning (Andersen et al., 2019), men teknologien endret seg ikke mye. Hjelpemidlene i undervisningen er tradisjonell teknologi med penn, papir, bøker og fysisk oppmøte. I løpet av de 17 årene jeg har arbeidet i sykepleien med nyretransplanterte har pasientene ved flere anledninger uttrykt ønske om digitale tilbud og e-helsetiltak. Også i møter med sykepleiere, pasienter og representanter fra interesseorganisasjonen for nyresyke og transplanterte (LNT) har det blitt etterspurt en digitalisering av samarbeidet og oppfølgingen i form av en mobilapplikasjon.

Helsepersonell skal jobbe i tråd med kunnskapsbasert praksis (KBP) (Forskrift om felles rammeplan for helse- og sosialfagutdanninger, 2017, § 2). KBP er en avledning fra konseptet Evidence Based Medicine (EBM) fra 1990 tallet. EBM ble initiert av en gruppe forskere ved McMaster-universitetet i Canada som var bekymret for at kunnskapsgrunnet i klinisk praksis ikke var fundamentert på systematisk viktig og nyere forskning (Wifstad, 2018, s. 51). En definisjon på EBM er: «å integrere den beste forskningsevidensen med klinisk ekspertise og pasientens verdier» gjengitt i Carter et al. (2016, s. 345, min oversettelse). Den beste evidensen for effekt er ifølge Bjørndal et al. (2013) systematiske oversikter og metaanalyse over godt utførte randomiserte kontrollerte studier (RCT) (Bjørndal et al., 2013, s. 92), og en verdi hos nyretransplanterte er ønsket om at nyretransplantatet fungerer så lenge som mulig. I dette perspektivet vil jeg i denne litteraturstudien undersøke om kunnskapsgrunnet i rådende klinisk praksis kan oppdateres når det kommer til teknologien i den postoperative undervisningen til de nyretransplanterte. Målet med studien er å kartlegge hvilken effekt på mestring av medisinhåndtering og helseråd forskningslitteraturen rapporterer om når nyretransplanterte eksponeres for e-helseintervensjoner med målrettet informasjon, opplæring og oppfølging sammenlignet med tradisjonell oppfølging. På bakgrunn i dette og fordi en systematisk oversikt anses som egnet til å belyse og besvare et spørsmål ved å gjennomgå og sammenligne enkeltstudiers resultater (Bettany-Saltikov, 2012, s. 5), ønsket jeg å gjennomføre en systematisk litteraturstudie for å besvare forskningsspørsmålet:

Hvilken effekt har e-helseintervensjoner på nyretransplantertes mestring av medisinhandling og helseråd?

Følgende definisjoner av kjernebegrepene i problemstillingen legges til grunn i studien:

E-helseintervensjon

«[...] innebærer digital teknologi som kommuniserer over internett eller lignende teknologier [...] » (Eysenbach, 2001, avsn. 3) som «[...] eksponeres for en gruppe der hensikten er å endre adferd [i gruppa] [...]» (van Gemert-Pijnen et al., 2018, s. 7) (mine oversettelser).

Mestring av medisinhandling og helseråd

-«i hvilken utstrekning en persons adferd – til å ta medisiner, følge en diett, og/eller endre livsstil samsvarer med de avtalte anbefalinger fra helsepersonell» (Sabaté, 2003, s. 3, min oversettelse).

2.0 Metode

2.1 Systematiske oppsummeringer

I denne studien sammenstilles kvantitativ forskning i en systematisk litteraturstudie for å kunne si noe om effekten av e-helseintervensjoner på mestring av medisinhandling og helseråd i gruppen nyretransplanterte. Carter et al. (2016) beskriver tre vanlige måter å sammenstille kvantitativ forskning på. Sammenstillingen kan rapporteres som narrativ, eller som systematisk med eller uten metaanalyse. En systematisk oppsummering skiller seg fra den narrative ved å følge en streng transparent forskningsmetodikk for å besvare/belyse en problemstilling. I tillegg til en studieprotokoll hvor studien beskrives før den starter, må litteratursøket for innhenting av tilgjengelig forskningslitteratur rapporteres transparent og etterprøvbart. Innenfor anerkjente rammeverk gjøres en kvalitetsvurdering for reliabilitet og validitet av resultatene i de inkluderte studiene. Ved å ha tydelige inklusjons- og eksklusjonskriterier for litteraturen i datainnsamlingen fjernes muligheten for å inkludere bare studier som passer forfatteren slik en narrativ rapport kan kritiseres for å gjøre (Carter et al., 2016, s. 150, 363–364). Systematiske oversikter med metaanalyse inkluderer svar på forskningsspørsmålet vist med ett samlet effektestimat basert på analyser av analysene fra to eller flere av de inkluderte studiene (Carter et al., 2016, s. 364–365; Deeks et al., 2022). En metaanalyse av en gruppe studier bør bare vurderes når deltakerne, intervensjonene og utfallsmålene er like nok (homogene) for et meningsfullt sammendrag (Deeks et al., 2022, kap.10, 10, 1). I denne litteraturstudien ble det på grunn av metodologisk ulikhet (heterogenitet) mellom studiene ikke utført noen metaanalyse, noe jeg kommer tilbake til i diskusjonskapittelet.

2.1.2 Systematiske oversikter i kunnskapspyramiden

Kildene til forskningslitteratur i KBP rangeres hierarkisk i fem nivåer ifølge Nortvedt et al. (2021), og jo mer oppsummert og gjennomarbeidet innholdet er, jo høyere er det rangert. Rangeringen illustreres i en pyramide kalt kunnskapspyramiden. Enkeltstudier er plassert nederst, så følger systematiske oversikter (Nortvedt et al., 2021, s. 48–49). Systematiske oversikter blir av Nortvedt et al. (2021) omtalt som selve bærebjelken i kunnskapsbasert praksis (s. 19). Det er på dette nivået i pyramiden forskingskunnskap først blir oppsummert og sammenfattet. På nivået over ligger kunnskapsbaserte retningslinjer etterfulgt av kliniske oppslagsverk, og begge oppsummerer og sammenfatter systematisk forskning fra sine underliggende nivåer. Førstnevnte gir anbefalinger og råd til praksis for eksempel fra kvalitetssystemer i helseforetak eller fra helsedirektoratet, og i kliniske oppslagsverk finnes oppsummert og tematisert forskning i for eksempel UpToDate (<https://www.uptodate.com/contents/search>). Det øverste nivået i pyramiden omtales som

systemer og refererer ifølge Nortvedt et al. (2021) til kvalitetssikrede beslutningsstøttesystemer. Systemer kan besvare en problemstilling og knytte det til en individuell elektronisk pasientjournal, men er ikke egnet til å søke etter forskningslitteratur i dagens situasjon (s. 49). Så i KBP starter søket etter den beste tilgjengelige kunnskapen i det nest øverste nivået, kliniske oppslagsverk (Nortvedt et al., 2021, s. 48–55). Uansett kan man ikke blindt stole på alt høyt oppe i kunnskapspyramiden, for eksempel kan kunnskapsbaserte retningslinjer være utdaterte, og det kommer titalls nye systematiske oversikter hver dag (Nortvedt et al., 2021, s. 136). Utover å kontrollere dato og aktuelt innhold i litteraturen skal man være observant på noen sentrale kvalitetskriterier i all forskning som er reliabilitet og validitet som blir nærmere omtalt i kapittel 2.6.

2.2 Ethiske overveielser

I arbeidet med oppgaven har jeg bestrebet å følge de generelle forskningsetiske retningslinjene bygd på de etiske prinsippene respekt, gode konsekvenser, rettferdighet og integritet (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019). Med respekt for andre forskeres arbeid har jeg etter beste evne referert til kildene for kunnskapen som formidles. Kunnskapen jeg har tilegnet meg har gitt gode konsekvenser på flere områder. Personlig utvikling med økt kunnskap som også har blitt delt i yrkessammenheng er noen gode konsekvenser, og kanskje kan resultatene i litteraturstudien inspirere i det kontinuerlige forbedringsarbeidet rettet mot pasientgruppa og tilknyttet helsepersonell. Arbeidet med litteraturstudien har blitt preget av respekt for posisjonen designet har i kunnskapspyramiden og fremgangsmåten den krever. Sentrale begrep fra retningslinjene til De nasjonale forskningsetiske komiteene (2019) er ærlighet, åpenhet, dokumenterbarhet og systematikk (punkt 1), og det sammenfaller med metodebeskrivelse for systematiske litteraturoversikter som ifølge Aveyard et al. (2021) vektlegger transparent, etterprøvbart rapportering av arbeidet og resultatene (Aveyard et al., 2021, s. 9; De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019). Det har blitt ivaretatt med en transparent fremgangsmåte med tilgjengeliggjøring av kunnskapsgrunnlaget i studien i form av referanser og vedlegg. Datamaterialet i oppgaven er litteratur fra publisert forskning der anonymiserte nyretransplanterte deltok, så konfidensialiteten og integriteten til forskningsdeltakerne er ivaretatt i tråd med punkt fem fra de etiske retningslinjene for forskning (De nasjonale forskningsetiske komiteene, 2019, punkt 5). Søknaden for masterprosjektet ble behandlet og godkjent av kvalitetssikringsutvalget i Avdeling for tverrfaglig helseforskning ved UIO uten ytterligere forhåndsgodkjenninger fra andre instanser.

2.3 Litteratursøk

Arbeidet med protokollen til oversikten startet i august 2020 med enkle prøvesøk i Pubmed for å se hva som var publisert om e-læringen sin effekt på mestring hos nyretransplanterte. Det resulterte i få treff og derfor ble det Medisinske biblioteket ved Universitetet i Oslo kontaktet for å få hjelp av en profesjonell medisinsk bibliotekar, slik blant annet Carter et al. (2016, s. 33) og Aveyard et al. (2021, s. 71) anbefaler for å finne relevant forskningslitteratur (Carter et al., 2016; Aveyard et al., 2021). Våren 2021 ble bibliotekaren kontaktet på nytt. Utgangspunktet for dette litteratursøket var protokollen som ble oversendt. På grunn av pandemien ble søkeprofilen utviklet gjennom digitalt samarbeid på e-post og videomøter. Ifølge Nortvedt et al. (2021, s. 37) anbefales det å dele et forskningsspørsmål eller en problemstilling opp i fire nøkkelementer og sette elementene inn i en tabell for å forberede et litteratursøk. Man bruker gjerne en tabell der hver av de fire bokstavene i det engelske akronymet PICO (ev. PICOs) representerer hver sin kolonne.

Tabell 1 PICO-skjema med utdrag fra den fullstendige søkeprofilen

Population		Intervention		Comparison		Outcome	studytype
Kidneytransplant*OR Renal*	AND	E-health OR M-health OR Telemedicine	AND	Traditional follow-up	AND	Self-efficacy OR Self- management OR Adherence	RCT, Kvasi-RCT, Systematic review

P står for population eller participants, I for intervention, C for comparison eller control, og O er en forkortelse for outcome (Bjørndal et al., 2013, s. 35). Man setter så inn de aktuelle termene man vil bruke som søkeord i sine respektive kolonner (Nortvedt et al., 2021, s. 67). En ev. s (eller t for type of study) i tabellens femte kolonne indikerer hvilke studiedesign man vil lete etter (Bettany-Saltikov, 2012, s. 24).

Søket ble utviklet i MEDLINE (Ovid) og søketermene vi brukte ble knyttet til databasens medisinske emneord – Medical Subject Headings (MeSH). MeSH er emneord som beskriver de ulike temaene i artiklene i databasen. MeSH kobler seg automatisk til synonymer, så ved for eksempel å skrive renal i søkefeltet kom også alle referansene med kidney med i søkeresultatet. Emneordene har relaterte undergrupper det er mulig å inkludere hvis de favner området som undersøkes (Aveyard et al., 2021, s. 78). I tillegg til MeSH-termene inkluderte vi flere fritekstord, for eksempel smartphone.

Trunkering ble brukt som vist i PICO skjemaet (tab. 1) slik at variasjoner av skrivemåter for ordet ble inkludert. I Medline og Embase valgte vi å legge til forkortelsene kf. (kw. i Embase) og tw. bak hver søketerm. Ved å tilføye kf. og kw. ble artikkelforfatternes egne oppgitte nøkkelord for sine artikler ved indeksering i basen inkludert i søket. Da ble referansen innhentet selv om søkeordet ikke var i tittelen eller i abstraktet. Tw. bak søketermen plukket opp referanser der søkeordet forekom i tittelen eller abstraktet i de potensielt aktuelle artiklene. I dette søket var populasjonen nyretransplanterte, intervensjonen var e-helse og utfallet var mestring av helseråd. Det ble besluttet å gå ut bredt med engelske begreper tilknyttet e-helse og mestring for å innhente så mange studier som mulig for å kunne belyse problemstillingen. For å fange opp flere studier ble begrepet «e-læring» byttet ut til det mer omfangsrike «e-helse», og begrepet «egenmestring» til «mestring». Mestring i helsesammenheng kan som nevnt tidligere være sammensatt av mange faktorer så i kolonnen for outcomes ble begreper som kan knyttes til mestring brukt, for eksempel adherence og mestringstro. Det innledende søket i forkant av protokollarbeidet ga begrensede resultater når det kom til systematiske oppsummeringer. Derfor valgte vi at søket også skulle inkludere systematiske oppsummeringer og ikke-publisert materiale for å ha muligheten til å fange opp refererte primærstudier som ikke var registrert i databasene.

2.3.1 Litteraturdatabaser

I slutten av juni 2021 var søkeprofilen utviklet, og bibliotekaren kjørte den i Medline (OVID). Søkeprofilen ble tilpasset og deretter brukt i litteraturdatabasene EMBASE (OVID), Cinahl, Swemed+ og Cochrane (CENTRAL). Filter for RCT og CCT (kontrollerte kliniske studier) ble benyttet. Litteratursøkene ble utført 28. juni 2021, SWEmed+ ble søkt i 24. juni 2021 (vedlegg 1). Duplikater for forfatter, tittel, år og referansetype ble fjernet i Endnote av bibliotekaren som sendte søkeresultatene til meg i en fil som kunne åpnes i referanseverktøyet Endnote.

2.4 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier kan fungere som en spesifisering av problemstillingen, og er guiden i søket etter relevant litteratur (Aveyard et al., 2021, s. 80).

Tabell 2 Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for studien

	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Populasjon	Nyretransplanterte med fungerende transplantat > 18 år ≥ 30 deltakere ≥ 6 måneder	Andre transplanterte Ikke transplanterte Helsearbeidere < 18 år < 30 deltakere
Intervensjon	Minst en interaktiv e-helsekomponent med kommunikasjon over internett eller lignende teknologi Gir opplæring og/eller undervisning, innehar motiverende faktorer for å takle/håndtere symptomer, behandling, fysiske og psykiske konsekvenser og livsstilsendringer	Ingen e-helsekomponenter Ingen interaktiv kommunikasjon Kun elektronisk dosett
Sammenligningsgrupper	Vanlig oppfølging	
Utfall	Resultater som indikerer mestring av helseråd: diett, fysisk aktivitet, medisinadherence, mestringstro, livskvalitet	Organ allokering Effekt av legemidler
Studietype	Publiserte RCT eller kvasi-eksperimentelle studier med kontrollgruppe, Skrevet på engelsk eller skandinavisk	Andre design, brev, postere og andre språk

Tabellen er bearbeidet og hentet fra (Bettany-Saltikov, 2012, s. 63).

I denne oppgaven er søkelyset på e-helseintervensjoner og om det kan ha effekt på mestring av medisin håndtering og helseråd etter NTX hos voksne. Kunnskap, læring og mestring av adferd er avhengig av hverandre så et av inklusjonskriteriene handler om det. RCT designet er valgt siden det har blitt hevdet å være det mest objektive og pålitelige designet for å måle effekt utenfor et laboratorium (Bjørndal et al., 2013, s. 65; Kaptchuk, 2001). Kvasi-eksperimentelle studiedesign med kontrollgruppe kan også inkluderes siden de også kan gi evidens for effekt (Reeves et al., 2022, kap. 24.1.1.). Intervensjonen må inneholde minst en komponent med e-helse som beskrevet av Eysenbach (2001), dvs. at internett eller lignende teknologi er medvirkende og ha en kontrollgruppe. En varighet og oppfølging på minst 6 måneder er valgt fordi tidligere oversikter etterlyser langtidsresultater (Eslami et al., 2021; Tang et al., 2020). For å ikke inkludere de aller minste studiene er 30 deltakere eller flere valgt.

2.5 Studieseleksjon

Endnote-filen med de de-dupliserte søketreffene (n = 1858) ble lastet over til Rayyan[®] programvare. Programvaren er et hjelpemiddel for å velge ut litteratur til systematiske oversikter (Ouzzani et al., 2016). Alle referansene, titler og abstrakt ble saumfart av meg for å se om studiene fylte inklusjonskriteriene. Etter første gjennomgang ble gjenværende studier nærmere studert i fulltekst, og ekskludert eller inkludert som beskrevet i kapittel 3.1. Ifølge Bettany-Saltikov (2012) bør det være flere personer være involvert i utvelgelsen av studier, men arbeidet kan også gjøres alene. Allikevel ville det ha styrket validiteten i resultatene fra studieseleksjonen hvis en uavhengig person hadde gjort tilsvarende gjennomgang for å se om de samme studiene ble inkludert (Bettany-Saltikov, 2012, s. 86). Slik omstendighetene var ble det vanskelig å få gjort i denne oppgaven, men tvilstilfeller ble diskutert med veileder.

2.5.1 Uttrekk av data og utfallsmål fra studiene

Ifølge Aveyard et al. (2021) kan det være anbefalt å lage eget datainnsamlings skjema tilpasset oversikten det jobbes med, men vanligvis er det mulig å gjenbruke maler fra andre prosjekter (s. 98). I denne oppgaven samlet jeg data fra studiene blant annet inn et skjema fra Cochrane: Data Collection Form Template Developed for the Risk of Bias 2.0 Pilot 2019 (eksempel i vedlegg 2). Basert på PICO skjemaet hadde jeg i forkant av studieseleksjonen opprettet en litteraturmatrise som ble ajourført når studiene ble gjennomgått. Datainnsamlings skjemaene ga en oversikt over flere detaljer fra studiene, men ble også brukt i arbeidet med den interne vurderingen av risiko for systematiske feil i de enkelte studiene kombinert med eget skjema for det arbeidet. Mange av de samme opplysningene fra studiene var etterspurt i det interne kvalitetsvurderingsverktøyet Risiko of bias (RoB 2) som er nærmere omtalt i kapittel 2.6.2, og jeg valgte å gjøre datainnsamlingen fra noen studier mens jeg jobbet i RoB 2 skjemaet kombinert med å føre relevante data i litteraturmatrisen. Denne fremgangsmåten ble tatt i bruk etter å ha lest og analysert noen studier. På den måten hadde litteraturmatrisen blitt tilpasset og på en måte fungert som en pilot, en fremgangsmåte Booth et al. (2022) skisserer er mulig (Booth et al., 2022, s. 192–193). Den ferdigredigerte litteraturmatrisen er presentert som tabell 3 og 4 i resultatkapittelet.

De inkluderte studiene brukte både objektive og subjektive måleinstrumenter i rapporteringen om mestring av medisin håndtering og helse råd. Subjektive målevekstøy var egenrapporteringer via mobiltelefon og smarttelefon, elektroniske- eller papirspørreskjemaer og/eller visuell analog skala (VAS) om medisin adherence, depresjon, mestringsforventning, bivirkninger, livskvalitet og om hvor

fornøyde deltakerne var med e-helseintervensjonene. Dagbok ble også brukt.

Objektive måleinstrumenter var tidsregistreringer fra elektroniske dosetter for når pasientene tok medisiner sammenlignet med tidspunkt for ordinert dose, pilletelling sett i forhold til uthentede resepter, konsentrasjoner og variasjoner i blodprøveresultater fra immundempende medisiner, reaksjoner, sykehusinnleggelser med varighet og kostnader.

I tillegg til en deskriptiv resultatrapport er resultatene ført i tabell 4 i kapittel 3.

2.6 Kritisk vurdering av reliabilitet og validitet

Reliabilitet innen forskning handler om at gjentatte målinger eller forsøk under samme forhold gir samme resultat, og slik viser at resultatene er reproducerbare (Carter et al., 2016, s. 148; Nortvedt et al., 2021, s. 208). Validitet er ifølge Polit (2010) «et kvalitetskriterium og uttrykker i hvilken grad hvor nøyaktige og troverdige slutningene fra en studie er. I sammenheng med måleverktøy viser grad av validitet i hvilken utstrekning verktøyet måler det det er ment å måle» (Polit, 2010, s. 409, min oversettelse). For at leseren kan ta stilling til påliteligheten i evidensen i en systematisk oppsummering bør oppsummeringen ifølge Booth et al. (2022) transparent kritisk vurdere intern reliabilitet og validitet i de inkluderte studiene. I tillegg anbefaler Booth et al. (2022) å vise en vurdering av ekstern validitet eller generalisering, av de sammenstilte resultatene. Den interne vurderingen består i å identifisere studienes styrker og svakheter som igjen bidrar til å kunne si noe om den eksterne validiteten i sammenstillingen av resultatene fra studiene (Booth et al., 2022, s. 222).

2.6.1 Intern reliabilitet og validitet i studiene: risiko for systematisk skjevhet (bias) i RCT

En viktig del av arbeidet med en systematisk oversikt er å kritisk vurdere hvordan de enkelte studiene ble gjennomført, og det handler om å vurdere om studiene ble gjort på måten designet fordrer for å unngå systematiske feil (Booth et al., 2022, s. 158–159). I denne oppgaven var det bare studier med RCT design som møtte inklusjonskriteriene selv om kvasi-eksperimentelle studier kunne inkluderes. RCT designet krever at deltakerne tilfeldig (randomisert) allokeres til enten en gruppe som eksponeres for en intervensjon (intervensjons- eller eksperimentgruppe) eller til en gruppe uten eksponering for en intervensjon (kontrollgruppe). Randomiseringen har til hensikt å gjøre deltakernes forskjellige egenskaper tilnærmet likt fordelt i gruppene ved studieoppstart (baseline) som for eksempel kjønn, alder eller komorbiditet. Utover selve intervensjonen skal deltakerne behandles likt i gruppene gjennom studien (Nortvedt et al., 2021, s. 117–118). Randomisert allokering til intervensjons- eller kontrollgruppa skal skje uten at deltakeren eller forskerteamet kan

påvirke, eller vet hvilken gruppe neste deltaker havner ifølge Higgins, Savović, Page, Elbers, et al. (2019, s. 212). Det er også ønskelig at deltakerne og forskerteamet i løpet av studien ikke er kjent med hvilken gruppe deltakerne er i, og at dataanalysene fra studien behandles av en nøytral part (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019, s. 216, 221). Å skjule denne informasjonen for de involverte i en studie betegnes som å blinde dem. Ifølge Bjørndal et al. (2013) er det viktigst at det ansvarlige helsepersonellet blindes for å unngå forskjellsbehandling av gruppedeltakerne (Bjørndal et al., 2013, s. 79). En studie er singelblindet hvis deltakeren eller intervensjonsansvarlig helsepersonell er blindet, og dobbeltblindet hvis begge er det. Hvis den som måler utfall også er blindet, er studien trippelblindet (Nortvedt et al., 2021, s. 197). Intervensjoner kan være vanskelig å skjule for deltakerne og behandlerne, i så fall vil det være spesielt viktig at alle deltakerne og data behandles på en standardisert måte gjennom studien av helsepersonellet (Bjørndal et al., 2013, s. 79).

Metoden som velges til å analysere resultatene på i en RCT er viktig for å ikke skape et fordreid bilde av sannheten. Anbefalt metode for å se hvilken effekt en intervensjon har på deltakerne, er ifølge Higgins, Savović, Page, et al. (2019b) å analysere alle deltakerne i gruppene de ble randomisert til. Prinsippet kalles «intention to treat» (ITT) (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b, s. 5). Andre metoder kan skape misledende resultater. Slike metoder kan være per-protokoll analyser som kun inkluderer deltakerne som fullførte studien, eller det kan være «as treated» analyser der alle som mottok intervensjonen analyseres selv om noen byttet fra kontroll- til eksperimentgruppa eller omvendt (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b, s. 29; McCoy, 2017). Hvis forskerne følger anbefalt fremgangsmåte er det trolig intervensjonen som påvirker utfallsmålet, og ikke andre faktorer i en RCT (Nortvedt et al., 2021, s. 116). Hvis studieutførelsen avviker fra designets forutsetninger, kan resultatene bli misvisende. En feil i studiegjennomføringen med konsekvenser for resultatene kalles en bias, og defineres av Boutron et al. (2022) som en systematisk feil eller et avvik fra sannheten (Boutron et al., 2022, kap. 7.1).

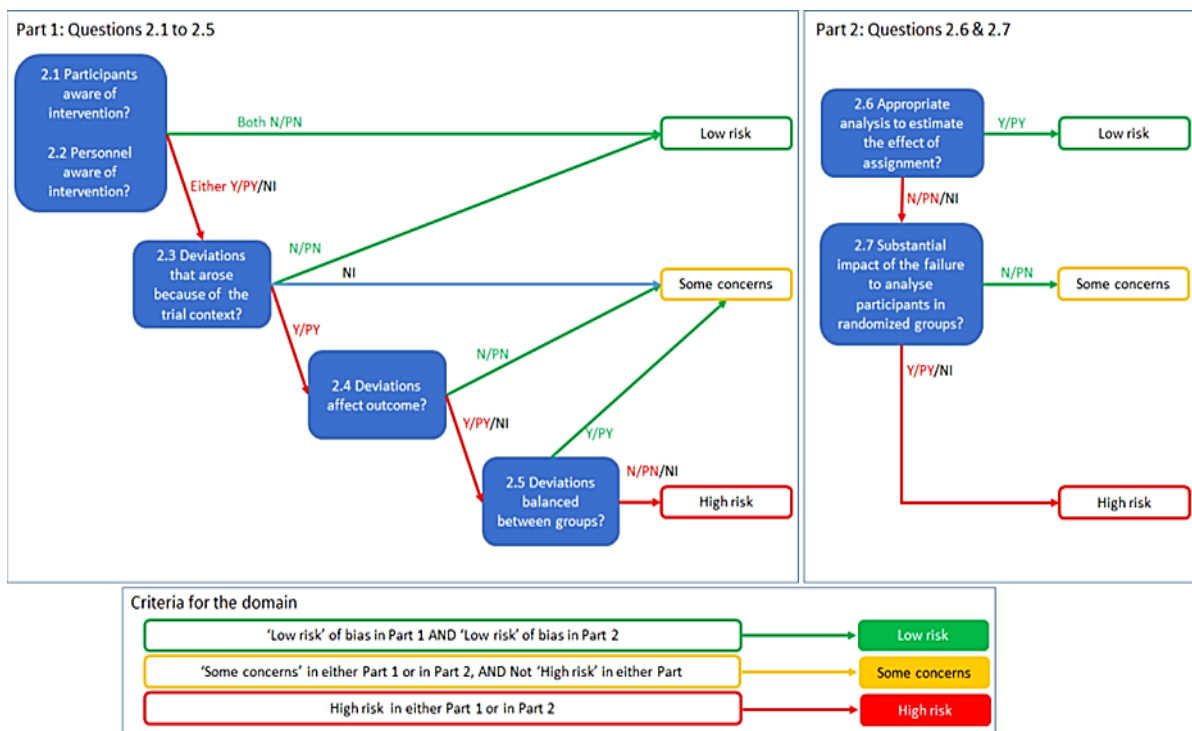
Forskjellig bias kan underestimere eller overestimere den rapporterte effekten i en RCT (Bjørndal et al., 2013, s. 73–83), og blir omtalt i senere kapitler. Ved kritisk vurdering av en vitenskapelig artikkel anbefaler Nortvedt et al. (2021) å bruke et verktøy som er tilpasset primærstudienes design (Nortvedt et al., 2021, s. 79). Risiko for Bias 2 (RoB 2) er et verktøy som brukes til å analysere for avvik fra RCT designet og har blitt benyttet i denne oppgaven (Sterne et al., 2019) (eksempel i vedlegg 3).

2.6.2 RoB 2

Verktøyet er utviklet av Cochrane Collaboration, et verdensomspennende samarbeid mellom forskere som arbeider med å sammenstille kunnskap fra studier og publisere systematiske oppsummeringer. RoB 2 er en videreutvikling av den første versjonen Risiko for Bias (RoB) publisert i 2008 og bygger på tilbakemeldinger og erfaringer. Cochrane gruppen så at RoB hadde begrensninger og iblant ble brukt forskjellig. De erfarte blant annet at de fleste åpne studier, altså om personell og/eller deltakere ikke var blindet i løpet av studieprosessen, automatisk ble vurdert til å ha høy risiko for bias. I RoB 2 er det tilrettelagt for at en åpen studie ikke lenger automatisk vurderes til å ha høy risiko for bias (Sterne et al., 2019).

RoB 2 deler en studie i fem områder/domener hvor bias kan introduseres. Domenene vurderes for å se om publikasjonen har lav-, noen bekymringer- eller høy risiko for bias. Områdene som granskes for risiko for bias er: randomiseringsprosessen, avvik fra den intenderte intervensjonen, manglende utfallsdata, utfallsmålinger og seleksjon i rapporteringen (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019, s. 208). I hvert domene er det lagt inn flere signalspørsmål som belyser om det kan forekomme bias. Spørsmålene har fem svaralternativer: ja, antagelig ja, antagelig nei, nei eller ingen informasjon. Avhengig av hva svarene blir, ledes en videre til et neste vurderingsspørsmål innen det samme området med risiko for bias. Etter å ha vurdert alle signalspørsmålene kan svarene følges i en algoritme under hvert domene. Fra svaret på det første signalspørsmålene er det piler som peker til neste svar osv, og det ender opp med lav-, noen bekymringer-, eller høy risiko for total bias i domenet (fig. 1). Den totale vurderingen for bias i studien blir vanligvis den samme som domenet vurdert til å ha høyest risiko, men er flere områder vurdert til å ha noen bekymringer for bias bør kanskje totalvurderingen være høy risiko for bias (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019, s. 208–211).

Figur 1 Eksempel på signalspørsmål i RoB 2



Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Illustrasjonen over er hentet fra det andre domenet i RoB 2 (Sterne et al., 2019).

2.6.3 Kvalitetsvurdering av en systematisk oppsummering

Mens en kritisk vurdering av intern validitet i en enkelt studie, for eksempel med RoB 2, gjøres for å vurdere hvordan den enkelte studien er gjennomført for å unngå å tilføre bias og slik vurdere påliteligheten i studiens resultater, henspiller en vurdering av ekstern validitet på i hvilken grad konklusjonen/resultatene i en studie kan generaliseres (Nortvedt et al., 2021, s. 213). Det er viktig å være åpen om og synliggjøre begrensningene fra evidensmaterialet i en litteraturoversikt så leseren kan gjøre seg opp en mening om validiteten av funnene i oversikten (Booth et al., 2022, s. 222). Et analyseverktøy som transparent vurderer og graderer sikkerheten i evidensen (også omtalt som kvaliteten på evidensen eller tiltroen til effektestimaterne) i en systematisk oversikt, er The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (Granholtm et al., 2019). Med GRADE vurderes sikkerheten i evidensen innenfor og på tvers av enkeltstudiene i oversikten med fem faktorer (også kalt kategorier/domener/områder) (Schünemann et al., 2022, kap. 14.2.1), hvorav et av områdene fokuserer spesielt på generalisering og overførbarhet til studiepopulasjonen (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Falck-Ytter, et al., 2011). De fem områdene er: studiebegrensninger/risiko for bias (study limitations), konsistens i effektmålingene (inconsistency), upresisjon (imprecision), hvor indirekte et effektmål er stadfestet (indirectness) og

publikasjonsbias (publication bias) (Balshem et al., 2011). GRADE ble valgt fordi blant andre Cochrane gruppen har tilpasset og bruker vurderingssystemet (Schünemann et al., 2022, kap. 14.2.1).

En analyse med GRADE gir en kvalitetsgradering av evidensen for resultatene. Kvaliteten viser i hvilken utstrekning man har tillit til at den estimerte effekten i oversikten er korrekt (Balshem et al., 2011). Selv om det ikke er ett effektestimert fra en metaanalyse i denne litteraturstudien, blir studienes evidens med betydning for svaret på forskerspørsmålet diskutert og vurdert i GRADE`s kategorier i henhold til kriterier gitt av Schünemann et al. (2013, kap. 5.1). Kvaliteten på evidensmaterialet rangeres fra høy, moderat, lav, til veldig lav, og angis med henholdsvis fire til ett plusstegn (tab. 5). Høy kvalitet indikerer stor tillit til at effektestimert fra studiene er nær den sanne effekten. Moderat kvalitetsnivå uttrykker at effektestimert trolig er nær den reelle effekten, men med en mulighet for at den er helt annerledes. Lavt kvalitetsnivå uttrykker begrenset tiltro til effektestimert, og at den sanne effekten kan være helt forskjellig. Blir evidensen vurdert til å ha veldig lav kvalitet, betyr det at tilliten til effektestimert er veldig lav, og at den sanne effekten antagelig kan være helt annerledes (Balshem et al., 2011; Nortvedt et al., 2021, s. 143).

Evidensmaterialet i denne studien er fra RCT formatet, og kvalitetsnivået i GRADE starter da med å være høyt med muligheter for å gradere ned ett eller to trinn på de fem områdene (Balshem et al., 2011). Ifølge Schünemann et al. (2022) bør ideelt sett minst to uavhengige personer gjøre kvalitetsvurderingene hver for seg og så oppnå en konsensus om ev. nedgraderinger. Alle områdene må vurderes transparent, og vurderinger som nedgraderer tilliten til evidensen må redegjøres for (Schünemann et al., 2022, kap. 14.2.1). I denne oppgaven gjorde jeg vurderingene som så ble diskutert med veileder.

På området study limitations vurderes risiko for bias resultatene fra enkeltstudiene, og i hvilken grad risikoen for bias i studiene kan ha betydning for resultatet i oversikten. GRADE-retningslinjene vektlegger her vurderinger av allokerings- og randomiseringsprosessene, bruk av ITT i studiene og selektiv rapportering fra risiko for bias resultatene, og det er mulighet til å nedgradere to nivåer (Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2011). Området inconsistency handler om inkonsistens mellom studienes resultater som kan bero på forskjeller i studiene med hensyn til populasjonene, intervensjonene, utfallsmålene eller metodene i intervensjonene (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Glasziou, et al., 2011). Indirectness henspiller på hvor direkte evidensen fra studiene besvarer forskningsspørsmålet i oversikten, og i hvilken grad evidensen blir brukt på en indirekte fremgangsmåte. Nøkkelbegrep for kvalitetsvurderingen er generalisering, anvendelighet og indirekte sammenligninger (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Falck-Ytter, et al., 2011). Imprecision vurderes med størrelsen på konfidensintervallene (feilmarginene) hvis de

foreligger, antall deltakere og endepunkter/hendelser i studiene (Schünemann et al., 2013, kap. 5.2.4.2). Ved metaanalyser er brede konfidensintervaller rundt den estimerte effekten på utfallsmål generelt et tegn på mer upresise resultater enn smalere (Nortvedt et al., 2021, s. 142). Publication bias innebærer blant annet en vurdering om evidensmaterialet i oversikten har en overrepresentasjon av publikasjoner med signifikante effekter. Ifølge Guyatt, Oxman, Montori, et al. (2011) viser forskning at det oftere publiseres forskningsartikler fra studier med statistisk signifikante resultater, enn fra studier som rapporterer om liten eller ingen effekt (Guyatt, Oxman, Montori, et al., 2011).

Det er ytterligere tre områder som gjør det mulig å oppgradere kvaliteten etter å ha redusert den i en RCT, men siden det ifølge Schünemann et al. (2022) kun gjelder i uvanlige situasjoner, og heller ikke var aktuelt i denne oppgaven utdypes ikke kategoriene (Schünemann et al., 2022, kap. 14.2.3).

2.7 Endringer i protokollen underveis i prosjektet

I etterkant av protokollgodkjenning ble følgende endringer gjort underveis i arbeidet:

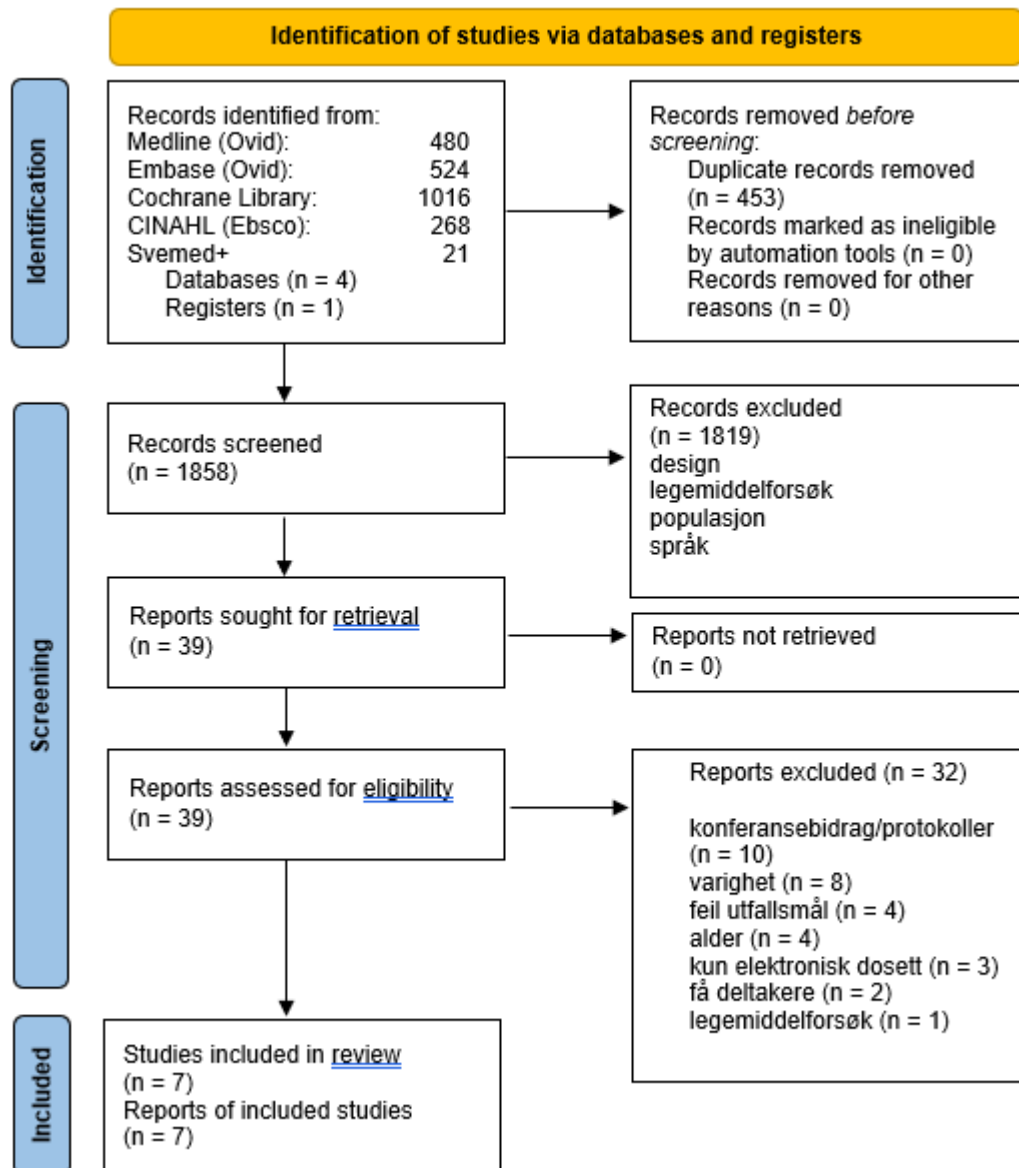
1. Problemstillingen er konkretisert til å omfatte mestring av medisinhåndtering og helseråd.
2. Utgangspunktet i protokollen var å inkludere studier som kunne si noe om e-helseintervensjoners effekt på mestring av livsstilsråd som fysisk aktivitet og diett i tillegg til medisinhåndtering, men til tross for et omfattende søk ble ingen studier med e-helseintervensjoner med disse aspektene fanget opp.
3. Analyseverktøyet "Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews" (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC), 2017) ble valgt bort til fordel for den nyeste utgaven av Cochranes risiko for bias verktøy RoB 2, fordi analyseverktøyet er ment for RCT designet.
4. I tillegg til litteraturbasene Embase (OVID), Cinahl og Cochrane (CENTRAL) ble Swemed+ søkt i for å innhente skandinavisk litteratur.

3.0 Resultater

3.1 Søkeresultater

Litteratursøket returnerte i 2309 treff hvorav 453 var duplikater. Av de de gjenværende referansene (n = 1858) ble 7 studier til slutt inkludert (fig. 2).

Figur 2 Flytdiagram for studieutvelgelse



Diagrammet er bearbejdet og hentet fra Page et al. (2021).

Et stort antall referanser (n = 1819) kunne ekskluderes bare ved å lese tittelen: Flesteparten var uaktuelle fordi de hadde feil studiedesign, var legemiddelforsøk utført på organtransplanterte,

pasienter med nyresykdom med eller uten dialysebehandling, eller titlene indikerte feil studiepopulasjon (andre organtransplanterte). Noen studier publisert på feil språk hadde også blitt innhentet i litteratursøket og ble ekskludert. Etter første gjennomgang gjensto 39 studier som kunne være aktuelle for inklusjon. Deretter ble abstraktene nøyere gjennomgått og artikler lest i fullversjon. Årsakene til eksklusjon av studier (n = 32) i dette steget var som følger: Flest studier ble ekskludert fordi de var postere fra konferanser med begrensede opplysninger om selve intervensjonen og som ikke var fullførte (n = 10), deretter var det studier med for kort varighet (n = 8), etterfulgt av et knippe studier med utfallsmål som ikke handlet om mestring av medisinhåndtering og helse råd (n = 4) eller hadde inkludert barn (n = 4), tre studier hadde ikke e-helsekomponent med kommunikasjon over internett eller lignende teknologier, og tilslutt ble to studier ekskludert fordi det var for få deltakere og en studie viste seg å handle om legemiddelforsøk. Til slutt var det syv studier som møtte kriteriene for inklusjon. Det var ingen litteratur i søketreffene om fysisk aktivitet eller ernæring etter nyretransplantasjon som traff inklusjonskriteriene. Det var utført noen studier, med de hadde for få deltakere og/eller e-helseelementet i intervensjonen manglet.

3.2 Karakteristikk av inkluderte studier

De inkluderte studiene var utført i USA (n = 3) (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017), Canada (n = 1) (Côté et al., 2018), Tyskland (n = 1) (Schmid et al., 2017) og Sør-Korea (n = 2) (Han et al., 2019; Jung et al., 2020). Alle var utført etter RCT designet og hadde en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe med unntak av Reese et al. (2017) som hadde to intervensjonsgrupper og en kontroll. Alle publikasjonene var fagfellevurdert og publisert mellom 2017–2021. Utvalget inkluderte to studier som ble ansett til å være pilotstudier, Côté et al. (2018) og Reese et al. (2017). Studiene fra artiklene var utført i perioden 2011–2020. Varigheten og oppfølgingen på e-helseintervensjonene varierte fra seks måneder til ett år. En av studiene omfattet flere transplantasjonssentre i Sør-Korea (Jung et al., 2020). Resten var singel-senterstudier. Studien med lavest antall deltakere inkluderte 46 pasienter (Schmid et al., 2017), og med 138 deltakere i publikasjonen til Han et al. (2019) var det studien med flest deltakere. Totalt var det med 704 pasienter med et gjennomsnitt på 100. Samlet sett var det en større andel menn (61,13 %) som deltok i studiene. Alderen hos deltakerne var fra 18 år og oppover, gjennomsnittsalderen hos pasientene var rett i underkant av 50 år (49,58 år).

To studier hadde særegne egenskaper hos deltakerne (McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017). Studiekonseptet til Schmid et al. (2017) inkluderte bare deltakere med nyre fra levende giver, og

McGillicuddy et al. (2020) undersøkte utelukkende pasienter som var NA til medisiner. Tidspunkt for inkludering til e-helseintervensjonene etter NTX varierte fra få uker til år. I studien til Schmid et al. (2017) var alle deltakerne inneliggende på sykehus og ble inkludert rett før utskrivelse. Noen av pasientene Reese et al. (2017) inkluderte var sannsynligvis også inneliggende siden de skrev under deltakersamtykke i løpet av de første 14 dagene etter NTX. De resterende deltakerne ble inkludert ved poliklinikker. Inklusjon for deltakelse etter NTX foregikk fra 14 dager (Reese et al., 2017) til < 1 år–32 år i Côté et al. (2018). Alle studiene innhentet informert samtykke fra deltakerne ved inkluderingen. Det var minst tre målepunkter i studiene der intervensjons- og kontrollgruppa ble sammenlignet. Deltakerne hadde fysiske kontroller underveis, med unntak av studien til Côté et al. (2018). Deltakerne i den studien møtte ikke til kontroller forbundet med studien, men responderte online på spørreskjemaer via e-post eller på telefon. I de andre studiene møtte deltakerne til kontroller og tok blodprøver og besvarte spørreskjemaer.

Alle deltakerne hadde fungerende nyretransplantater ved randomisering. Bortsett fra i studien Côté et al. (2018) ble det opplyst at pasientene brukte CNI som en del av deres immunsupprimerende regime. Metodene for å måle medisin håndtering og helseråd ble rapportert i samtlige studier, og studiene rapporterte minimumskravene for medisinadherens studier slik de er beskrevet i retningslinjen gitt av De Geest et al. (2018). Alle studiene undersøkte pasientenes medikamentetterlevelse i implementeringsfasen, og Jung et al. (2020), Han et al. (2019) og McGillicuddy et al. (2020) henviste til begreper fra retningslinjen.

3.3 Innhold i e-helseintervensjonene

Flere detaljer om e-helseintervensjonene beskrives i tabell 3.

I alle studiene var det minst et element med e-helseteknologi i tillegg til mobiltelefon som ble brukt til å sende og motta tekstmeldinger eller e-post. E-helseteknologien deltakerne ble eksponert for i intervensjonene var internett, pc, mobiltelefon for SMS, e-post og samtaler, smarttelefoner med applikasjoner, elektroniske dosetter, blodtrykk- og blodsukkerapparat med blåtann og nettbrett. Behovet for opplæring i bruk av e-helseteknologi og -elementer varierte mye: Fra studien til Côté et al. (2018) som krevde at pasientene var i stand til å bruke internett, til opplæring i medisin håndtering med elektroniske dosetter med lys- og lydvarsler samt blodsukker- og blodtrykksapparat kombinert med en applikasjon på smarttelefon (McGillicuddy et al., 2020). Studiene rapporterte om inntil 14 dagers opplæring i bruk av utstyr og programvare.

3.3.1 Virkemidler og måleinstrumenter i e-helseintervensjonene

Alle intervensjonene brukte internett i en eller annen form og var interaktive i sin utførelse med mulighet for egenrapporteringer og tilbakemeldinger. To av intervensjonene var diametrale når det kom til nærhet mellom helsepersonellet og deltakerne mens studien pågikk, det gjaldt case-management studien til Schmid et al. (2017) og internetstudien til Côté et al. (2018). Førstnevnte fulgte intervensjonsgruppa med et eget telemedisinsk team på sykehuset tilgjengelige døgnet rundt i 12 måneder, og som raskt kunne kontaktes for videokonsultasjoner ved akutte situasjoner. Côté et al. (2018) møtte deltakerne kun ved oppstart. Ved innrulling i studien fylte pasientene ut spørreskjemaer. Senere fikk deltakerne i intervensjonsgruppa en sikker internettside med tilgang til skreddersydde læringsvideoer og informasjonsskriv. Deltakerne i kontrollgruppa ble anbefalte andre kvalitetssikrede internettsider om NTX. Treffpunktene i Côté et al. (2018) foregikk siden online (Côté et al., 2018). De resterende fem studiene hadde fysiske kontroller minst tre ganger og møtte helsepersonell (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; Jung et al., 2020; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017).

Med unntak av Côté et al. (2018) ble daglige data om medisinhandling innhentet fra deltakerne med e-helseteknologi. I fire av intervensjonene ble det målt objektivt med elektronisk registrering fra medisindispensere for uttak av mengde og tidspunkt (Han et al., 2019; Jung et al., 2020; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017), og subjektivt med egenrapportering i mobilapplikasjonene til Fleming et al. (2021) og Han et al. (2019) samt nettbasert skjema på nettbrett eller videolink i Schmid et al. (2017). I Schmid et al. (2017) besvarte pasientene flervalgsspørreskjemaer som inkluderte semi-åpne spørsmål om væskebalanse og vitale tegn samt lukkede spørsmål om immunsuppresjonsinntak og sykdomsspesifikke symptomer. Den daglige registreringen av egenmålte data for telemonitorering skulle hjelpe pasientene med å danne gode vaner (Schmid et al., 2017).

Automatiske varsler ble brukt for å påvirke til økt mestring av medisinhandling og anbefalte helse råd i fem av intervensjonene (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; Jung et al., 2020; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017). Hvis medisindispenserne registrerte avvik fra innstilte medisintider eller doseringer, varslet dosetten med lyd og/eller lys, unntagen i Han et al. (2019). Der registrerte medisindispenseren kun data for senere sammenligning med den daglige selvrappoterings fra mobilapplikasjonen. Fleming et al. (2021) gjorde som Han et al. (2019) og baserte intervensjonen på å la mobilapplikasjonen påvirke deltakerne med automatiske

påminningsvarsler og selvrappoteringer. Jung et al. (2020) utstyrte deltakerne med en elektronisk medisindispenser med varslinger og en mottaker/sender plassert i hjemmene deres som kommuniserte data fra medisindispenseren til forskerteamet. Teamet varslet deltakeren med tekstmeldinger ved avvik. I Reese et al. (2017) kunne deltakerne velge om de ville ha egenvalgte varslinger på mobiltelefonen i intervensjonsgruppene. Tre av intervensjonene krevde smarttelefoner fordi intervensjonen ble utført via mobilapplikasjoner (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; McGillicuddy et al., 2020). Pasienter som ikke hadde egen smarttelefon, fikk låne en i Fleming et al. (2021) og McGillicuddy et al. (2020), mens Han et al., (2019) satte som krav at deltakerne måtte ha Android telefoner. Applikasjonene på smarttelefonene ga deltakerne oppdatert medisinaliste (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019), påminning om når de skulle ta legemidler med mulighet for kvittering ved inntak (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; McGillicuddy et al., 2020), og rapporteringsmuligheter for bivirkninger (Fleming et al., 2021). Deltakerne med smarttelefon fikk også tilsendt en rapport med oversikt over egen medisin håndtering (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; McGillicuddy et al., 2020). Applikasjonen i Han et al. (2019) viste i tillegg deltakerens blodprøvesvar og hadde fire informasjonsvideoer som handlet om livet etter NTX. Filmene ga råd om diett, fysisk aktivitet, interaksjoner med immundempende medisiner, det kirurgiske inngrepet og viste bilder av generiske immundempende legemidler (Han et al., 2019). Fleming et al. (2021) og McGillicuddy et al. (2020) sendte også periodevis en visuell fremstilling av hvordan deltakerne hadde håndtert blodsukker og blodtrykk. De sistnevnte parameterne er ikke med i de inkludert artiklene i denne studien.

Egenrapportert medikamentetterlevelse ble målt med de validerte spørreskjemaene BAASIS (Dobbels et al., 2010) og ITAS (Chisholm et al., 2005) samt på en VAS i studiene til Côté et al. (2018) og Han et al. (2019). BAASIS måler manglende medisininntak med fire dikotome spørsmål om dose og tid i løpet av de siste fire ukene, og ble brukt i tre av studiene (Han et al., 2019; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017). Schmid et al. (2017) benyttet resultatene fra BAASIS i kombinasjon med klinikervurderinger og takrolimus C0 verdier og det dannet en sammensatt skår for medikamentetterlevelse (CAS) (Schmid et al., 2017). Côté et al. (2018) målte medisinadherens med verktøyet ITAS. Her gir pasienten en gradert enighet på en Likert skala 0–4 for opplevde barrierer (13 påstander fra de siste tre månedene) tilknyttet å følge anbefalt medisin håndtering, og en skala fra 0–12 angir risiko for NA (Chisholm et al., 2005). Schmid et al. (2017) målte psykisk stress hos deltakerne med BIS-18 utviklet av Derogatis og Melisaratos (1983), og benytte validerte spørreskjemaer om generell helse- og sykdomsspesifikk livskvalitet (Schmid et al., 2017). For helse relatert livskvalitet svarte deltakerne på The Fragebogen Alltagsleben (Fliege et al., 2002) (på tysk), og for

sykdomsspesifikk livskvalitet ble ESRD-SCL™ benyttet, et spørreskjema utviklet og validert for nyretransplanterte pasienter av Franke et al. (1999).

3.3.2 Teori bak intervensjonene

Når det kom til opplysninger om teoretisk grunnlag og rasjonale for valg av intervensjoner og utfallsmål, henviste alle forfatterne til utførte enkeltstudier og oversikter fra fagfeltet. Alle ga mer eller mindre detaljerte beskrivelser om hva intervensjonene deres gikk utpå, men ikke i så stor grad hvorfor intervensjonene ble utført som de ble. Schmid et al. (2017) og Reese et al. (2017) var noe tydeligere på det teoretiske grunnlaget for virkemidlene i intervensjonene sine. Schmid et al. (2017) baserte oppbyggingen av intervensjonen på utviklingen i teori om self-management til kronisk syke og sentrale elementer i case-management. Pasientmedvirkning, tverrfaglighet og ansvarliggjøring var noen av de sentrale elementene som lå til grunn (Schmid et al., 2017). Reese et al. (2017) henviste til kunnskap fra økonomisk teori om adferdsendring og tidligere adherence intervensjoner (Reese et al., 2017). Imidlertid refererte Côté et al. (2018) og McGillicuddy et al. (2020) spesifikt til helsepsykologiske teorier som grunnlaget i deres intervensjonsvalg. De henviste henholdsvis til teori om sosial læring og teknikker for adferdsendring av Bandura (1997), og til teori om selvbestemmelse av Ryan og Deci (2000).

3.3.3 Utfallsmål

Flere detaljer om utfallsmålene beskrives i tabell 4.

Fire av de syv studiene viste signifikant effekt på hovedutfallene (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017). Blant utfallsmålene var det flere parametere knyttet til pasientenes mestring av medisin håndtering og helseråd, men adherence til immundempende medisiner var hovedutfallet i alle studiene med unntak av Schmid et al. (2017). Schmid et al. (2017) sitt hovedutfall var effekt på medisinske utfall og om det var kostnadseffektivt å følge opp pasientene individuelt med et dedikert telemedisinsk team, der e-helse var en del av studiekonseptet. Et av sekundærutfallene i Schmid et al. (2017) var dog pasientenes adherence til medisiner.

De tre studiene som rapporterte om signifikant effekt på hovedutfallet medisinadherence ved endepunktene var Reese et al. (2017), McGillicuddy et al. (2020) og Fleming et al. (2021).

Reese et al. (2017) målte medikamentetterlevelse kun med elektronisk dosett. McGillicuddy et al.

(2020) målte med variasjonsnivåene av takrolimus i blodprøver (i løpet av 12 måneder) og med elektronisk dosett (6 måneder) (McGillicuddy et al., 2020). McGillicuddy et al. (2020) opplyste om et slingringsmonn på 180 minutter (90 minutter på hver side av eksakt tidspunkt for medisinnntak) for å være adherent, mens Reese et al. (2017) ikke opplyste om annet enn at medisindispenseren var åpnet i henhold til avtalt tid uten å spesifisere det nærmere. I McGillicuddy et al. (2020) var medisnadherence i intervensjonsgruppa 88,6 % mot 45,7 % i kontrollgruppa etter 6 måneder. I Reese et al. (2017) oppnådde intervensjonsgruppe 1 og 2 henholdsvis 78 % og 88 % medisnadherence mot 55 % i kontrollgruppa i perioden 90–180 dager i intervensjonen. Jung et al. (2020) og Han et al. (2019) målte også sine hovedutfallsmål (medisnadherence) med elektronisk dosett, men kunne ikke vise signifikant effekt i sine intervensjoner. Studien til McGillicuddy et al. (2020) viste en økning i antall deltakere med variasjonskoeffisient $< 40\%$ for takrolimus både i intervensjon- og kontrollgruppa, men signifikant flere deltakere i intervensjonsgruppa sammenlignet med kontrollgruppa etter 12 måneder (McGillicuddy et al., 2020).

Fleming et al. (2021) brukte også variasjonskoeffisienten fra takrolimus som surrogatmål for medisnadherence i sitt hovedutfall. Her var det et signifikant antall flere deltakere i intervensjonsgruppa versus kontrollgruppa med lavere variasjonskoeffisient for takrolimus ($< 30\%$) etter 12 måneder fra oppstart av intervensjonen. Reese et al. (2017) og Jung et al. (2020) målte også variasjonskoeffisienten for takrolimus uten at intervensjonene ga noen forskjell i gruppene (Jung et al., 2020; Reese et al., 2017). Ingen av resultatene fra studiene viste forskjeller i CO verdier for takrolimus, ei heller for mykofenolat som også ble målt i Jung et al. (2020).

BAASIS rapportene i Han et al. (2019) og Reese et al. (2017) viste ingen forskjell mellom intervensjons- eller kontrollgruppene. Schmid et al. (2017) viste i løpet av studien en signifikant forskjell i NA mellom intervensjonsgruppa (17 %) og kontrollgruppa (56,5 %), og ved siste måling for medisnetterlevelse målt med CAS var det 100 % i intervensjonsgruppa og 93 % i kontrollgruppa (Schmid et al., 2017). Det var ingen signifikant forskjell i NA mellom intervensjons og kontrollgruppa i Côté et al. (2018). Intervensjonsgruppa i Schmid et al. (2017) hadde signifikant reduksjon i bivirkninger fra kortikostereoid og hjerte- og nyrefunksjon sammenlignet med kontrollgruppa. Deltakerne opplevde reduksjon i stress og økning i livskvalitet, men det var ikke signifikante forskjeller mellom gruppene (Schmid et al., 2017)

Tabell 3 Beskrivelse av inkluderte studier

Tabell 3. Beskrivelse av inkluderte studier. n = antall deltakere, \bar{x} = gjennomsnittsalder i år, sd = standard avvik, IG = intervensjonsgruppe, KG = kontrollgruppe, IQR = interkvartilbredde						
Førsteforfatter (år) design, land, studienavn	Teoretisk bakgrunn for intervensjonen	Utvalget: n, \bar{x}, sd og kjønn i % hvis oppgitt	IG og KG: n, \bar{x}, sd og kjønn i %	Eksperimentet. IG og KG. Varighet, tid siden NTX	Primær(-e) utfallsmål og måleinstrument	Sekundær(-e) utfallsmål og måleinstrument
Reese et al. (2017) , RCT, USA. «Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial»	Øko-nomisk adferds-teori (Loewenstein et al., 2007)	n = 120 \bar{x} = 50 (sd \pm 11) 60% menn	<u>IG1:</u> n = 40 \bar{x} = 50 (sd \pm 12) 63% menn <u>IG2:</u> n = 40 \bar{x} = 50 (sd \pm 11) 58% menn <u>KG</u> n = 40 \bar{x} = 49 (sd \pm 11) 60% menn	<u>IG1 og IG2:</u> Elektroniske medisindosetter med lys og lydalarm ved medisintidspunkt. IG2 fikk også en telefon fra studiekoordinator hvis adherence sank til < 90% hver 14.dag <u>KG:</u> medisindosetten registrerte bare adherence (tidspunkt) 6 mnd. 14 dager post ntx	<u>Adherence:</u> De siste 90 dagene i eksperimentet ble tidspunktene takrolimus ble tatt ut av dosetten elektronisk registrert og sammenlignet med når deltakerne hadde oppgitt de skulle ta pillene	<u>Medisindosettmålt adherence</u> mellom 14 dager og studieslutt. <u>Takrolimusnivå</u> i blodprøve tatt 12 timer etter forrige kveldsdose <u>Takrolimus koeffisientvariasjon</u> kalkulert for hver deltaker etter 3 og 6 mnd <u>Egenrapportert adherence</u> «Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale (BAASIS)»
Côté et al. (2018) , RCT, Canada. «Web-based tailored intervention to support optimal medication adherence among kidney transplant recipients: Pilot parallel-group	Teori om sosial læring og adferds endring (Bandura, 1997)	n = 70 66% menn	<u>IG:</u> n = 35 \bar{x} = 54.03, (sd \pm 9.75) 69% menn <u>KG:</u> n = 35 \bar{x} = 51,37 (sd \pm 11,99) 63% menn	<u>IG:</u> Fikk virtuell skreddersydd informasjon og undervisning om medisin håndtering på nettsider i tre bolker på 20–30 minutter og tilgang til 90 informative PDF filer <u>KG:</u> Kontrollgruppa ble anbefalt å innhente informasjon om	<u>Adherence:</u> «Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument (ITAS)»: Score fra 0–12, hvor 12 er perfekt adherence <u>Selvopplevd adherence</u> på visuell	<u>Self-efficacy:</u> 14- delers spørreskjema med punkter fra «Long-Term Medication Behavior Self-Efficacy Scale» score fra 0-1400 <u>Ferdigheter knyttet til medisininntak:</u> (motivasjon, egenobservasjon, følelseskontroll, problemløsning og sosialt) egenutviklet spørreskjema 24 områder med 4 punkts Likertskala, score fra 0–96.

randomized controlled trial”				medisinhåndtering via tre andre kvalitetssikrede web-sider 6 mnd. \bar{x} = 6.85 år post ntx	analogisk skala (VAS) fra 0–100	<u>Bivirkninger</u> : målt dikotomt og ev. ubehag fra 0–4 <u>Generell opplevelse av egen helse</u> : VAS fra 0-10
Fleming et al. (2021) , RCT, USA. “Impact of a pharmacist-led, mHealth-based intervention on tacrolimus trough variability in kidney transplant recipients: A report from the TRANSafe Rx randomized controlled trial»	Ikke beskrevet	n = 136 \bar{x} = 50,7 56,6% menn	<u>IG</u> : n = 68 \bar{x} = 50,2 (sd ± 12,3) 51,5% menn <u>KG</u> : n = 68 \bar{x} = 51,2 (sd ± 13.7) 61,8% menn	<u>IG</u> : Brukte mobilapplikasjonen «TRANSafe Rx» som leverte sanntids medisinaliste, påminninger, egenregistrering av: bivirkninger, blodtrykk og glukosenivå og medisininntak. Klinisk farmasøyt fulgte med via appen og kontaktet ved rapportert lav adherence (< 80%, eller ikke møtt til kontroll), overflyttinger, medisinendringer mm <u>KG</u> : Rutine oppfølging uten applikasjonen. 12 mnd. 6–36 mnd post ntx	Intravariabilitet i takrolimusnivå brukt som surrogatmål for nonadherence hos deltakerne.	<u>Tilfredshet</u> med applikasjonen etter 12 mnd målt med flervalgs-spørreskjema med 5 alternativer: to indikerte synkende grad av forverring eller ikke tilfredshet, ett svar for ingen endring eller nøytral, og to alternativer for økende grad av tilfredshet eller forbedring.
Schmid et al. (2017) , RCT, Tyskland. “Telemedically Supported Case Management of Living-Donor Renal Transplant Recipients to Optimize Routine Evidence-Based Aftercare: A Single-Center Randomized Controlled Trial”	Skreddersydd personsørg, bevisstgjøring, pasientdrevet læring (Miller et al., 2015)	n = 46 \bar{x} = 48,5 54,5% menn	<u>IG</u> : n = 23 Median alder (IQR): 46 (18–59) 61% menn <u>KG</u> : n = 23 Median alder (IQR): 51 (19–66) 48% menn	<u>IG</u> : Tradisjonell oppfølging, men ble i tillegg fulgt opp av eget telemedisinsk team. Deltakerne hadde interaktiv web-tilknyttet dataterminal hjemme for egenrapportering og video konsultasjoner. <u>KG</u> : Rutine oppfølging med tradisjonell opplæring og konsultasjoner.	<u>Medisinske utfall</u> som for eksempel planlagte innleggelser, forlengede innleggelser, organtap, rejsjoner mm., målt med sum av hendelser. e-GFR i blodprøver	<u>Adherence</u> målt med takrolimusnivåenes samsvar med protokoll, egenrapportering med BAASIS og adherencevurderingsrapporter fra lege og sykepleier (CAS). <u>Egenrapporteringer</u> : Fragebogen Alltagsleben (ALL), Sjekkliste for nyresykdom i sluttstadiet-Transplantasjonsmodul (ESRD-SCL™), psykisk stress: BSI-18. <u>Kostnader</u> tilknyttet intervensjonen sammenlignet med rutine oppfølging

				12 mnd. Første måned post ntx.		<u>Retur til avtalt arbeidsprosent som før NTX etter 12 mnd</u>
McGillicuddy et al. (2020), RCT, USA (1) «Exploratory Analysis of the Impact of an mHealth Medication Adherence Intervention on Tacrolimus Trough Concentration Variability: Post Hoc Results of a Randomized Controlled Trial”	Selv- bestemme Isesteori (Ryan & Deci, 2000)	n = 80 $\bar{x} \approx 52$ 69% menn	<u>IG:</u> Pasienter med ustabil blodtrykk og screenet til å NA til medisiner. n = 40 $\bar{x} = 52.1 (\pm 11.3)$ 72,5% menn <u>KG:</u> n = 40 $\bar{x} = 51,5 (\pm 12,5)$ 65% menn	<u>IG:</u> Lys og lydalarm aktivert på elektronisk medisindosett. Egenmålte blodtrykk og skreddersydde oppmuntringer kommunisert via mobilapplikasjon. <u>KG:</u> Medisindosetten registrerte kun adherence. De mottok SMS hver 3.dag med generell informasjon om helseråd etter tx 6 mnd. intervensjon med 12 mnd. oppfølging 6–70 mnd. post ntx ($\bar{x} = 24$ mnd.).	<u>Adherence</u> målt med den elektroniske dosetten i 6 mnd. <u>Variasjonskoeffisienten for takrolimus</u> i blodprøver som surrogatmål for adherence målt i 12 mnd.	
Han et al. (2019), RCT, Sør-Korea «Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial»	Ikke beskrevet	n = 138 Median alder (IQR): 43 (34–53) 64,7% menn	<u>IG:</u> Median alder (IQR): 45 (35–54) 61,4% menn <u>KG:</u> Median alder (IQR): 43 (30–52) 68,2% menn	<u>IG:</u> Elektronisk medisindosett og mobilapplikasjon med varslinger, medisinliste, blodprøvesvar, undervisning om immunsuppresiva. <u>KG:</u> Elektronisk medisindosett uten påminninger. 6 mnd. ≥ 12 mnd.post ntx	<u>Adherence</u> målt med dosetten i løpet av 6 mnd: >102% og < 98% av dosene eller ≥ 1 medisinferie = NA, basert på proposjonene mellom faktisk etterlevelse av medisininntaket, daglig inntatte medisindoser, tidsintervall mellom dosene og antall perioder uten medisininntak >3 og medisinordinasjonen	<u>Selvrapportert nonadherence</u> VAS-skala og BAASIS, henholdsvis 0-100mm, der ≠ 100 = NA, og likertskala fra 0-5 på fire områder der > 1 i et område = NA. Estimert GFR målt med MDRD, biopsiverifiserte reaksjoner

<p>Jung et al. (2020), RCT, Sør-Korea</p> <p>«ICT-based adherence monitoring in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial»</p>	Ikke beskrevet	<p>n = 114</p> <p>$\bar{x} \approx 52$</p> <p>57,3% menn</p>	<p><u>IG:</u> n=51 $\bar{x} = 49,9$ (sd $\pm 10,0$) 60.8% menn</p> <p><u>KG:</u> n = 54 $\bar{x} = 49,0$ (sd $\pm 12,2$) 53,7% menn</p>	<p><u>IG:</u> IKT basert med computer, elektronisk medisinosett og bruk av mobiltelefon i hjemmet. Tekstmeldinger på mobil. I tillegg til oppfølging som KG</p> <p><u>KG:</u> Medisindagbok Konsultasjoner</p> <p>6 mnd. post tx</p>	<p><u>Adherence</u> til immundempende medisiner målt med ulike variabler fra dosetten og pilletelling.</p>	<p>Blodprøveresultater: (gj.snitt og variasjonskoeffisient) av takrolimus og mykofenolat_eGFR, nye HLA-antistoffer, virusnivåer, biopsiverifiserte reaksjoner, systemstabilitet og kostnader, spørreskjema om tilfredshet med systemet</p>

Tabell 4 Resultater fra studiene

Tabell 4. Resultater fra studiene.				
IG = intervensjonsgruppe, KG = kontrollgruppe, SD = standard avvik, \bar{x} = gjennomsnitt, CI= konfidensintervall, K = Kruskal-Wallis test, F = Anova, VAS = visuell analog skala				
Førsteforfatter	Risiko for bias analysert med RoB 2	\bar{x} hovedutfall (SD) og effekt	\bar{x} sekundærutfall (SD) og effekt	Begrensninger, kommentarer, andre artikler fra studien
<p>Reese et al. (2017)</p> <p>“Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial»</p>	<p>Noen bekymringer for risiko for bias</p>	<p><u>Medisinadherence målt med elektronisk medisindosett siste 90 dagene av 180:</u> KG: 55%. IG1: 78%, 24% høyere enn KG (95% CI, 10%-38%), p < ,001 IG2: 88%, 33% høyere enn KG [95% CI, 21%-46%], p < ,001 Signifikant effekt.</p>	<p><u>Medisindosettmålt adherence siste 14 dagene til studieslutt</u> KG: 58% IG1: 82%, 23% høyere enn KG (95% CI, 11%-36%), p < ,001 IG2: 88%, 30% høyere enn KG (95% CI, 18%-42%), p < ,001 Signifikant effekt</p> <p>Ingen signifikant forskjell mellom gruppene i <u>takrolimusnivå</u> tatt 12 timer etter kveldsdose F = ,14, P = ,9, eller i koeffisientvariasjon for takrolimus F= ,05, P = ,9</p> <p><u>Egenrapportert medisinadherence</u> BAASIS: 22% av deltakerne i alle gruppene bekreftet episoder med nonadherence, det var ingen forskjell på det mellom gruppene Ingen signifikant effekt, Pearson X2 test = ,58, P = 0,8</p> <p>Nesten alle deltakerne anslo sin adherence i nærheten av 100% Ingen signifikant effekt, K = 2,18, P = ,3</p>	<p>Av 376 tx-kandidater avslo 146 å delta, 93 oppfylte ikke kriteriene og 17 ble ikke rekruttert. Adherence gikk ned i IG 1 og KG i løpet av måleperioden (de siste 90 dagene), mens IG2 med notifikasjoner var stabil.</p> <p>Studiehistorikk: (Reese, 2012 februar 23–2017 august 10)</p>
<p>Côté et al. (2018)</p> <p>“Web-based tailored intervention to support optimal medication adherence among kidney transplant</p>	<p>Høy risiko for bias</p>	<p><u>Medisinadherence</u> ITAS (maksscore 12): IG: 11,7 (0,6) KG 11,3 (2,0) Ingen signifikant effekt, F = 1,65, P = ,20</p> <p>VAS (maksscore 100): IG: 98,7 (2,6) KG: 98,9 (2,0)</p>	<p><u>Self-efficacy</u> (maks 1400): IG: 1381,5 (37,9) KG: 1393,8 (14,4) Ingen signifikant effekt, F = 1,02, P = ,37</p> <p><u>Ferdigheter knyttet til medisininntak</u> (maks 96): IG: 78,6 (14,3) KG: 77,4 (12,2)</p>	<p>600 brosjyrer om studien utdelt, 98 var interesserte i deltakelse, 28 avslo begrunnet med mangel på tid, Høyt utdannede deltakere</p>

recipients: Pilot parallel-group randomized controlled trial”		Ingen signifikant effekt, F = 0,45, P = ,64	Ingen signifikant effekt, F = 0,94, P = ,39 <u>Ev. bivirkninger med ubehag fra 0 til 4:</u> IG: 0,9 (1,2) KG: 1,4 (1,2) Ingen signifikant effekt, F = ,85, P = ,44 <u>Generell opplevelse av egen helse (maks 10):</u> IG: 8,2 (1,4) KG: 7,9 (2,2) Ingen signifikant effekt, F = ,98, P = ,38	Postintervensjon kvalitativ studie: (Côté et al., 2019)
Fleming et al. (2021) “Impact of a pharmacist-led, mHealth-based intervention on tacrolimus trough variability in kidney transplant recipients: A report from the TRANSafe Rx randomized controlled trial»	Lav risiko for bias	<u>Medisinadherence</u> Målt med signifikant lavere variasjonskoeffisient av takrolimus hos deltakerne i IG enn i KG etter 12 måneder. Ved baseline hadde gruppene tilnærmet lik variasjon i koeffisienten for takrolimus, mens etter 12 mnd. hadde deltakerne i IG signifikant flere deltakere enn KG med variasjonskoeffisient < 30%, P =,033.	<u>Tilfredshet med applikasjonen (svarrespons 62/68 (91%) relatert til:</u> Brukervennlighet: positiv/tilfreds n = 58 (93%), fordelt på tilfreds n = 15 (24%) og meget tilfreds n = 43 (69%) Egen helsesituasjon: tilfreds n= 19 (31%) og meget tilfreds n = 39 (63%) Virkning på kommunikasjon med helsearbeiderne: ingen endring n = 17 (27%), bedre n = 22 (36%) og mye bedre n = 23 (37%) Opplevelse av egen involvering i medisinske avgjørelser: ingen endring n = 18 (29%), bedre n = 18 (29%) og mye bedre n =26 (42%) Å huske å ta medisiner: verre n = 2 (3%), ingen endring n = 13 (21%), bedre n = 19 (31%) og mye bedre n = 28 (45%)	Protokoll: (Fleming et al., 2018) Tidlige resultater: (Taber et al., 2019), (Gonzales et al., 2021) Økonomiske aspekter: (Taber et al., 2021)
Schmid et al. (2017) “Telemedically Supported Case Management of Living-Donor Renal Transplant Recipients to Optimize Routine Evidence-Based Aftercare: A Single-Center Randomized Controlled Trial”	Lav risiko for bias	<u>Medisinske utfall ved siste målepunkt (12 mnd):</u> Antall og lengde på ikke-planlagte innleggelser var færre og kortere i IG. Signifikant effekt: P = ,002 og P = ,005 Rejeksjoner: ingen signifikant effekt Organtap: 2 i KG, ingen i IG GFR: IG +3,6 ml/min, KG +0,6 ml/min	<u>Nonadherence til medisiner observert i løpet 12 mnd:</u> IG: 17,4% KG: 56,5% Signifikant effekt: p = ,013 <u>CAS (adherence) ved siste målepunkt:</u> IG: 100% (IQR = 7) KG: 93% (IQR = 21,5) U = 71,5, p < 0,001, r = 0,62. <u>Psykisk stress:</u> redusert i begge gruppene <u>Livskvalitet:</u> økt i begge gruppene	Resipientene hadde levende donorer. Ca. 1/3 hadde ABO-uforlikelig donor i begge gruppene Økonomiske aspekter: (Kaier et al., 2017)

			<p>ESRD-SCL™: kortikostereoid bivirkninger og hjerte- og nyredysfunksjon redusert betydelig ved hvert tidspunkt i IG og nærmet seg gradvis null ved siste målepunkt i IG: P = ,004</p> <p><u>Retur til arbeid:</u> IG 100%, KG 50 %</p>	
<p>McGillicuddy et al. (2020)</p> <p>«Exploratory Analysis of the Impact of an mHealth Medication Adherence Intervention on Tacrolimus Trough Concentration Variability: Post Hoc Results of a Randomized Controlled Trial»</p>	<p>Lav risiko for bias</p>	<p><u>Adherence til medisiner:</u> Effekt på variasjonskoeffisient av takrolimus over 12 måneder med cut off på < 40% variasjon, antallet deltakere ved baseline i IG økte fra 63% til > 80%, og i KG fra 65% til 70%, P = <,001.</p> <p>Målt med elektronisk medisindosett ved 1, 3 og 6 mnd.: IG: 89,8%, 90,1%, og 88,6% KG: 45,3%, 38,5%, og 45,7%</p>		<p>384 av potensielt 587 var kvalifisert for deltakelse og 152 ønsket å delta. Etter en måneds screening for nonadherence ble 82 randomisert. 1 senter. Selektert gruppe. Flere i KG med både nyre og pankreas og lavere inntekt.</p> <p>Protokoll: (McGillicuddy et al., 2019)</p>
<p>Han et al. (2019)</p> <p>«Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial»</p>	<p>Høy risiko for bias</p>	<p><u>Nonadherence til medisiner</u> Elektronisk dosett antall: KG:36 (62,1%) IG :39 (65,0%) OR for IG i forhold KG: 1,14 (95% CI, 0,54–2,40), P = ,89</p>	<p><u>Medsinadherence med VAS:</u> KG: 38 (57,6%) IG: 32 (45,7%) P = ,23</p> <p><u>BAASIS:</u> KG: 37 (56,1%) IG: 36 (51,4%) P = ,71</p> <p>Ingen signifikant effekt</p> <p><u>GFR etter 180 dager, gj.sn (SD)</u> KG: 62,3 (± 15,3) IG: 65,4 (± 15,4) OR: 0,20, P = ,311</p> <p><u>Releksjoner antall (%)</u> KG: 1 (,5%)</p>	<p>1163 vurdert, 758 oppfylte ikke inklusjonskriteriene, 267 avslo, måtte bl.a Android tlf</p> <p>Protokoll er vedlagt i referansen: (Han et al., 2019)</p>

			<p>IG: 2 (2,9%) OR: 1,91 (CI0,29–7,33) p = 1</p>	
<p>Jung et al. (2020) «ICT-based adherence monitoring in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial»</p>	<p>Høy risiko for bias</p>	<p><u>Adherence til medisiner</u> Målt elektronisk med dosett (IG) og med dagbok (KG) > 98% i begge gruppene ved alle målepunkter Ingen signifikant effekt</p>	<p><u>Adherence til medisiner målt med blodprøver:</u> Takrolimus C0, gj.sn. (SD): IG: 5.3 (± 1,2) KG: 5.0 (± 1,2) P = ,282 koeffisientvariasjon for takrolimus, gj.sn. (SD): IG: 23,9 (± 13,5) KG: 25,1 (± 11,4) P = ,645 Mykofenolat C0 gj.sn. (SD): KG: 2,8 (± 1,6) IG: 2,6 (± 1,3) P = ,600 koeffisientvariasjon for mykofenolat, gj.sn. (SD) IG: 37,9 (± 17,3) KG: 38,9 (± 19,4) P = ,783</p>	<p>Høy adherence i begge gruppene ved baseline. Protokoll: (Jung et al., 2017)</p>

3.4 Vurdering av risiko for BIAS med RoB 2

I de følgende kapitlene beskrives risiko for bias i randomiseringsprosessen, avvik fra planlagt intervensjon, manglende utfallsdata, utfallsmålinger og rapporteringsbias, og resultatene fra vurderingene etterfulgt av en oppsummering. Vurderingene av risiko for bias i studiene ble gjort i tråd med veiledningen i Higgins, Savović, Page, Elbers, et al. (2019), og med verktøy fra nettsiden risk of bias tools (Higgins, Savović, Page, et al., 2019a, 2019b). Det var variasjon i metodisk kvalitet når det kom til risiko for bias blant studiene. Tre studier ble skåret til å ha høy risiko for bias (Côté et al., 2018; Han et al., 2019; Jung et al., 2020), en studie (Reese et al., 2017) ble vurdert til å ha noen bekymringer for risiko for bias, og tre studier (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017) ble vurdert til å ha lav risiko for bias.

Figur 3 Risiko for bias i studiene

Unique ID	Study ID	Experimental	Comp Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Reese et al. (2017)	Reese et al. (2017)	IG 1, IG 2	KG Adherence	!	!	+	!	+	!	+
Côté et al. (2018)	Côté et al. (2018)	IG	KG Adherence	+	-	-	!	!	-	!
Fleming et al. (2021)	Fleming et al. (2021)	IG	KG Adherence	+	+	+	+	+	+	-
Schmid et al. (2017)	Schmid et al. (2017)	IG	KG Kliniske utfø	+	+	+	!	!	+	
McGMcGillicuddy (2020)	McGillicuddy (2020)	IG	KG Adherence	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Han (2019)	Han (2019)	IG	KG Adherence	+	!	-	!	+	-	D2 Deviations from the intended interventions
Jung (2020)	Jung (2020)	IG	KG Adherence	+	+	!	-	+	-	D3 Missing outcome data
										D4 Measurement of the outcome
										D5 Selection of the reported result

Resultatene fra Rob 2 analysene (Sterne et al., 2019).

3.4.1 Randomiseringsprosessen (D1)

Domenet handler om å vurdere om det blir brukt anerkjente metoder i studiene for å unngå at prognostiske faktorer hos deltakerne påvirker fordelingen til intervensjon- eller kontrollgruppe, og at fordelingen skjer tilfeldig. Personellet som inkluderer deltakere bør være en tredjepart som ikke kjenner kandidatene for inklusjon, og rekkefølgen for tildeling til intervensjons- eller eksperimentgruppen bør være skjult både for deltakerne og studiepersonell. For å sikre dette brukes gjerne annet personell enn de som står for intervensjonen til å informere og inkludere, og dataprogrammer til å oppnå skjult og tilfeldig allokering. Hvordan det løses bør beskrives i studierapporten. I tillegg vurderes det om balansen i demografiske variabler i kontroll- og intervensjonsgruppene er noenlunde likt fordelt ved studiestart – baseline. Er det over- eller underrepresentasjon av egenskaper hos deltakerne i gruppene som kan påvirke resultatene i favør av intervensjonen, eller påvirke på annen måte, vil det kunne skape bias (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b, s. 10–16).

Reese et al. (2017) måtte tillegges noen bekymringer på dette området siden det ikke gis opplysninger om allokeringen var blindet (Reese et al., 2017).

Schmid et al. (2017), McGillicuddy et al. (2020), Han et al. (2019) og Jung et al. (2020) hadde ingen risiko for bias når det kom til allokeringen i randomiseringsprosessen. Den var skjult for deltakerne og studiepersonellet ved hjelp av computerskapt rekkefølge for hvilken gruppe deltakerne skulle havne i. Côté et al. (2017) var også tydelige på fremgangsmåten ved å bruke computergenererte tilfeldige sammensetninger i blokker på 10 for deltakelse i kontroll- eller intervensjonsgruppa samt eget personell til inkluderingen og annet personell til den videre oppfølgingen. Randomiseringen i Fleming et al. (2021) indikerte heller ikke noen risiko for bias ifølge algoritmen til RoB 2. Ved baseline var det flere i intervensjonsgruppa (26,5 %) som hadde forsinket nyrefunksjon enn i kontrollgruppa (12,7 %) (Fleming et al., 2021). Det var også flere i kontrollgruppa med diabeteshistorie (52 %) enn i intervensjonsgruppa (28 %), men jeg anså begge deler til å være forenlig med tilfeldigheter og fulgte Higgins, Savović, Page, Elbers, et al. (2019) sin veiledning som sier at sannsynlige tilfeldigheter ikke er evidens for bias. Fleming et al. (2021) fikk da en lav RoB 2 skår.

3.4.2 Avvik fra den planlagte intervensjonen (D2)

Dette domenet inkluderer en vurdering om gjennomføringen av intervensjonen er som planlagt i protokollen, og om deltakerne i intervensjons- og kontrollgruppa ble behandlet likt utenom selve intervensjonen. Eksempler på hendelser som kan gi systematiske skjevheter kan være at deltakere skifter fra den ene gruppen til den andre, eller at deltakere i kontrollgruppa fanger opp intervensjonen og adopterer adferden. Blinding av deltakere og helsepersonell kan hindre at dette oppstår (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019, s. 216). I domenet er det også en mulighet til å vurdere risiko for bias i effektestimaten analysert som per-protokoll, men siden denne oppgaven ønsker å undersøke hvilken effekt den tildelte e-helseintervensjonen har på alle deltakerne, betinger det at analysene inkluderer alle de randomiserte deltakerne i gruppene de ble randomisert til, og ITT- prinsippet legges til grunn for RoB 2 analysen (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019, s. 207, 217).

Fleming et al. (2021), Jung et al. (2020), Han et al. (2019) og McGillicuddy et al. (2020) hadde tilgjengelige protokoller og fulgte dem så langt jeg kunne se med hensyn til gjennomføringen av intervensjonene, mens Schmid et al. (2017), Reese et al. (2017) og Côté et al. (2018) ikke hadde publisert protokoller. Fleming et al. (2021), McGillicuddy et al. (2020), Reese et al. (2017) og Schmid et al. (2017) analyserte alle deltakerne i gruppene de var randomisert til, mens Jung et al. (2020) gjennomført en modifisert ITT, noe som ifølge Higgins, Savović, Page, Elbers, et al. (2019) er akseptabelt når det kommer til RoB 2 vurderingen i domenet. Så Jung et al. (2020) får lav risiko for bias i dette domenet. Selv om Reese et al. (2017) ikke hadde publisert noen protokoll, fremkommer det ikke endringer i studiehistorikken i studieregisteret ClinicalTrials.gov som kan tenkes å skape bias i domenet (Reese, 2012 februar 23–2017 august 10).

Pasientene i intervensjonsarm 2 i Reese et al. (2017) fikk varsler om lav adherence (< 90 %) underveis fra ikke-blindede studiekoordinatorer. Studiekoordinatorerne var blitt varslet av en blindet studieleder (farmasøyt) som fikk tilsendt de elektroniske dataene. Deltakerne tok deretter ofte kontakt med studiekoordinatorerne. På den måten fikk deltakerne økt oppmerksomhet fra ikke-blindet helsepersonell og det blir usikkert om det påvirket resultatene. Ved å følge RoB 2 algoritmen vurderes derfor Reese et al. (2017) til å ha noen bekymringer i domenet (Higgins, Savović, Page, et al., 2019a). Côté et al. (2017) hadde ingen studieprotokoll, og i tillegg inkluderte effektanalysen bare deltakerne som fullførte intervensjonen – per protokoll. Derfor får Côté et al. (2018) høy risiko for

bias i domenet. Schmid et al. (2017) opplevde at en pasient trakk seg underveis siden deltakeren ikke ønsket telemonitorering, og to pasienter i kontrollgruppa falt fra på grunn av tap av nyrefunksjon (en relatert til blødning og en på grunn av reaksjon). Allikevel kan man ikke sikkert si de to siste hendelsene oppsto på grunn av studiekonteksten, eller ikke hadde skjedd hvis deltakerne deltok i intervensjonsgruppa eller om deltakerne ikke var med i det hele tatt. Til tross for manglende protokoll er case-management og den personlige oppfølgingen fra det telemedisinske teamet ikke noe deltakerne i kontrollgruppa kunne adoptere, og slik skapt bias ved å bli smittet av intervensjonen. Schmid et al. (2017) skåres av den grunn til en lav risiko for bias verdi i dette domenet under tvil. McGillicuddy et al. (2020) inkluderte fem resipienter som hadde mottatt kombinert nyre- og pankreastransplantasjon (SPK), mens protokollen hadde singel nyretransplantasjon som inklusjonskriterium (McGillicuddy et al., 2019). Allikevel hevder forfatteren det ikke påvirket analysene siden pasientene i South Carolina bruker et likt immundempende regime for både singel pankreas og kombinert nyre- og pankreastransplantasjon, så McGillicuddy et al. (2020) får lav risiko for bias i domenet. Analysene i Han et al. (2019) var en blanding av per-protokoll og modifisert ITT. Medisinadherens ble målt med elektroniske data der bare deltakere som hadde fungerende dosetter ved minimum en visitt ble inkludert i analysene. eGFR og reaksjoner ble analysert per-protokoll. Modifisert ITT ble utført for resten av analysene. Dette var dog som beskrevet i protokollen, men i tillegg hadde deltakerne fire studievisitter hos ikke-blindet personell med opplæring i betydningen i å ta immundempende medisiner. Det var ikke beskrevet i protokollen, og forfatterne påpeker selv det kunne være med å skape utilsiktet en bias. Så resultatet i dette domenet blir noen bekymringer for risiko for bias for studien til Han et al. (2019).

3.4.3 Manglende utfallsdata (D3)

På dette området i RoB 2 analyseres studiene for om det er manglende utfallsdata. I vitenskapelige forsøk skal manglende utfallsdata alltid gjøres rede for (Nortvedt et al., 2021, s.118). Årsakene til manglende data har forskjellig betydning for RoB 2 analysen. Det er større sjanse for at effektestimater er misledende hvis frafallet av deltakere har skjedd fordi intervensjonen i seg selv utløste manglende utfallsdata, eller hvis det er stor forskjell i antallet som fullfører mellom kontroll- og intervensjonsgruppa ifølge Rob 2 algoritmen (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019, s. 218). På dette området er det ITT-analyse i studien som viser de mest representative resultatene (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019; Nortvedt et al., 2021).

Alle artiklene viste deltakerflyten skjematisk fra oppstart til endepunkt i et CONSORT flow diagram slik Moher et al. (2010) anbefaler for randomiserte kontrollerte studier (Moher et al., 2010). Det ble gitt forklaringer for frafall, og fremstilling av antall som ble inkludert i analysene.

Côté et al. (2017) analyserte bare de gjenværende deltakerne. Hensikten med intervensjonen var blant annet å undersøke om den kunne påvirke pasientenes mestringsstro. Fordi det var en mye større andel i eksperimentgruppa som fullførte, kunne de anbefalte internettsidene til kontrollgruppa i seg selv være årsaken til at så mange mista interessen for å delta videre, og de manglende dataene om mestringsstro kunne påvirket resultatet (Côté et al., 2018). Det gir høy risiko for bias ifølge algoritmen i RoB 2 (Higgins, Savović, Page, Elbers, et al., 2019). Reese et al. (2018), Fleming et al. (2021), Schmid et al. (2017) og McGillicuddy et al. (2020) inkluderte alle de randomiserte i sine analyser og hadde et relativt lavt antall deltakere som ikke fullførte. Noe som ga dem en lav risiko for bias i domenet. Han et al. (2019) får høy risiko for bias fordi det bare er data fra 54 av 67 (80,6 %) i kontrollgruppa og 52 av 71 (73,2 %) i intervensjonsgruppa ved endepunktet. I tillegg var det bare 11,5 % som brukte mobilapplikasjonen ved siste måling (180 dager), noe som indikerer at intervensjonen påvirket frafallet av deltakere og kunne skape misledende resultater slik som i Côté et al. (2018). I Han et al. (2019) ble mange av deltakerne ekskludert underveis; dosettene gikk tapt eller i stykker og flere deltakere sluttet å bruke medisindispenserne siden de følte ubehag med monitoreringen. Selv om antallet i frafall var omtrent like mange intervensjonsgruppa (5 ødelagte dosetter og 8 pasienter med ubehag) som i kontrollgruppa (4 ødelagte og 5 opplevde ubehag) kan det ha gjort at verdifulle data ikke kom med i analysen og kunne hatt betydning for

effektestimater (Han et al., 2019). Analysene i Han et al. (2019) var da også som nevnt i forrige kapittel en blanding av ITT og per-protokoll (Han et al., 2019).

Rapporteringen av evalueringen til hjemmesystemet til Jung et al. (2020) skaper litt bekymring for risiko for bias. Forfatterne rapporterte om en økende tilfredshet med systemet, men bare 42 av de opprinnelige 57 randomiserte responderte, uten at det rapporteres om hvorfor så få svarte til slutt (Jung et al., 2020, tab. 4).

3.4.4 Utfallsmålinger (D4)

På dette området handler risiko for bias vurderingen om det er brukt egnede måleverktøy i datainnsamlingen og analysene, og om det er konsistente målinger for samme variabel på tvers av gruppene (Higgins, Thomas, et al., 2019). Algoritmen i RoB 2 tar også hensyn til blinding i datainnsamlingen og -analysen. Resultatene tillegges høyere risiko for bias hvis målingene ble utført uten blinding, men graden av risiko for bias avhenger om det kan tenkes at utfallsmålet ble påvirket av det eller ikke. Da kan det spille det en rolle om dataene er subjektivt eller objektivt målt (Higgins, Thomas, et al., 2019). Ifølge Higgins, Savović, Page, et al. (2019b) bør alle pasientrapporterte målinger som for eksempel spørreskjemaer eller egenrapporteringer i det minste skåres til noen bekymringer for risiko for bias fordi målingen alltid vil ha en subjektiv komponent ved seg (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b, s. 51).

Tilgjengelig informasjon tilsa at dataanalysene ble utført av personell blindet for deltakernes gruppetilhørighet i alle studiene. McGillicuddy et al. (2020) og Fleming et al. (2021) rapporterte objektive utfallsmål, henholdsvis medisnadherence registrert med elektronisk dosett og blodprøveverdier. Blodprøvene var regelmessig tatt i både kontroll- og intervensjonsgruppene og innsamlingene av data ble gjort av en blindet studiekordinator, noe som taler for en lav risiko for bias i domenet for de to studiene (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020).

Hovedutfallene i Reese et al. (2017), Han et al. (2019) og Schmid et al. (2017) var objektive målinger. Reese et al. (2017) og Han et al. (2019) rapporterte blodprøvesvar for konsentrasjon av immundempende medisiner og medisnadherence registrert av elektroniske dosetter, og Schmid et al. (2017) rapporterte kliniske utfall med blant annet innleggelser og rejeksjoner (Han et al., 2019; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017). Men det var også selvrapporterte data i disse studiene som

kan relateres til effekten e-helseintervensjonene hadde på mestring av medisin håndtering og helse råd. Så på grunn av den subjektive komponenten med egenrapporteringer, skåres Reese et al. (2017), Schmid et al. (2017) og Han et al. (2019) til å ha noen bekymringer for risiko for bias i domenet. Det som gjør at studiene ikke skåres til å ha høy risiko for bias skyldes at egenrapporteringsverktøyene er gjort godt rede for og er validerte.

I Jung et al. (2020) der hovedutfallet var medisinadherence, ble data innhentet elektronisk fra medisindispenser i eksperimentgruppa, mens data om medisinadherence i kontrollgruppa ble innsamlet fra dagbøker. Intravariasjon av immunsuppresjonsnivåer (takrolimus/mykofenolat) ble målt med variasjonskoeffisienten. Egenutviklet spørreskjema ble delt ut for å analysere hvor fornøyde de var med systemet. Med forskjellig målemetodikk for samme variabel i eksperimentgruppa og kontrollgruppa, og selvrapporterte data blir vurderingen høy risiko for bias på dette området for Jung et al. (2020).

Côté et al. (2017) brukte validerte måleskjema ITAS og deler av «Long-Term Medication Behavior Self-Efficacy Scale» og VAS. En ekstern statiker gjorde analysene, men Côté et al. (2018) får allikevel noen bekymringer for risiko for bias i domenet fordi alle utfallsmålene er selvrapporterte. Dessuten fikk deltakerne informasjon i forkant om innholdet i studien, og siden opplevde deltakerne å få personlig tilpassede videoer noe som sannsynligvis gjorde at de forsto at de var i eksperimentgruppa, og det kan ha påvirket deres rapporteringer i større grad enn de som var i KG.

3.4.5 Rapporteringsbias (D5)

Domenet kontrollerer for om den endelige rapporten fra studiene samsvarer med protokollens planlagte utfallsmål, eller om noen analyser er utelatt eller lagt til i etterkant av at data er innhentet og analysert (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b).

Côté et al. (2018) publiserte ingen protokoll og var også blitt anbefalt om å ikke registrere studien av Committee of Medical Journal Editors (Côté et al., 2018). Det gir noen bekymringer i RoB 2 vurderingen (Higgins, Savović, Page, et al., 2019a). Schmid et al. (2017) hadde heller ikke tilgjengelige studieprotokoll, og registrerte studien retrospektivt (Schmid et al., 2015). De får derfor også noen

bekymringer for bias i dette domene ifølge algoritmen (Higgins, Savović, Page, et al., 2019a). Fleming et al. (2021), McGillicuddy et al. (2020), Han et al. (2019) og Jung et al. (2020) rapporterte resultatene i tråd med protokoll, og Reese et al. (2018) publiserte resultater samsvarende med plan fra studieregisteret Clinicaltrials.gov. og får dermed lav risiko for bias på dette området (Reese, 2012 februar 23–2017 august 10).

3.4.6 Oppsummering av studienes risiko for bias i domene

I alle studiene så det ut til at deltakerne var blitt tilfeldig fordelt til intervensjons- og kontrollgruppene, og at baseline ikke hadde noen konfunderende variabler av betydning. Randomiseringsprosessen var godt beskrevet i nesten alle studiene, unntaket var Reese et al. (2017). I det andre domenet der studiene vurderes for avvik fra planlagte intervensjoner krevde en mer inngående oppsporing av informasjon. Her ble protokoller og registre samt andre artikler fra samme intervensjon gjennomgått. Samtidig ble det vurdert om manglende blinding av deltakere og helsepersonell kunne påvirke adferden til deltakerne i en retning som ikke var planlagt. Selv om ingen av deltakerne var blindet ble fire av syv studier vurdert til å ha lav risiko for bias; en studie (Côté et al., 2018) ble skåret til å ha høy risiko og to (Han et al., 2019; Reese et al., 2017) ble vurdert til noen bekymringer i domenet. På det neste området i RoB 2, manglende utfallsmålinger, ble to (Côté et al., 2018; Han et al., 2019) av syv studier vurdert til å ha høy risiko for bias, og en (Jung et al., 2020) fikk noen bekymringer for risiko for bias, alle på grunn av manglende målinger. I domene nummer 4 med vurdering av risiko for bias i utfallsmålingene, ble studiene med selvrapporterte spørreskjemaer relatert til oppgavens problemstilling vurdert til å ha noen bekymringer for risiko for bias. Det ble gjort i tråd med veiledningen og begrunnelsen er at dataene er subjektive (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b, s. 51). Så av den grunn ble fire studier (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017) vurdert til å ha bekymringer for risiko for bias, mens Jung et al. (2020) ble vurdert til å ha høy risiko for bias fordi de brukte forskjellige måleinstrumenter i intervensjonsgruppa og kontrollgruppa for måling av hovedutfallet (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b). I det siste domenet ble to studier (Côté et al., 2018; Schmid et al., 2017) skåret til å ha noen bekymringer fordi de manglet protokoller.

3.5 Evidenskvaliteten vist med GRADE

Kvaliteten på evidensmaterialet som besvarer problemstillingen i litteraturstudien ble vurdert med GRADE kriteriene til veldig lav.

Tabell 5 viser GRADE resultatene, vurderingene diskuteres i kap. 4.

Tabell 5 Kvalitetsgradering med GRADE

Kvalitetsvurdering						Kvalitetsskala: ⊕⊕⊕⊕ = Høy ⊕⊕⊕ = Moderat ⊕⊕ = Lav ⊕ = Veldig lav
Effekten av e-helseintervensjoner på nyretransplantertes mestring av medisinhandling og helseråd						
Kvalitets-kategorier:	Limitations in study design	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	
7 RCT-studier	Serious concern -1 _{a)}	No specific concern	Very serious concern -2 _{b)}	No specific concern	No specific concern	Resultat: ⊕○○○ = Veldig lav

Tabellen er bearbeidet og hentet fra Bjørndal et al. (2013, s. 169).

a) Uklart om allokeringen i randomiseringsprosessen var skjult (Reese et al., 2017), manglende utfallsdata (Han et al., 2019), per-protokoll analyse (Côté et al., 2018), forskjellig målemetodikk mellom gruppene for samme variabel (Jung et al., 2020).

b) Ulikheter i intervensjonene, subgrupper og surrogatmål (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017).

4.0 Diskusjon

I denne litteraturstudien ble sju studier med totalt 704 deltakere analysert for å besvare om e-helseintervensjoner har effekt på mestring av medisinhandling og helseråd hos voksne nyretransplanterte. Nyretransplanterte blir anbefalt å følge en rekke helseråd etter transplantasjonen (Jamieson et al., 2016), og det essensielle for at organet ikke skal avstøtes og gå tapt er at pasientene mestrer medisinhandling (Jakobsen et al., 2019). Hovedutfallet i alle studiene var adherence til medisiner med unntak av Schmid et al. (2017) der det var et sekundærutfall. Ved endepunktene viste fire studier signifikant forskjell i medikamentetterlevelse mellom intervensjon- og kontrollgruppene (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017). Ingen av studiene undersøkte eller målte deltakernes oppfølging av helseråd om for eksempel fysisk aktivitet, ernæring eller solbeskyttelse. To studier målte andre utfallsmål knyttet til anbefalte helseråd uten signifikante resultater (Côté et al., 2018; Schmid et al., 2017), med unntak av eksperimentgruppa i Schmid et al. (2017) som erfarte reduksjon i enkelte bivirkninger og hadde høyere forekomst av retur til arbeidslivet sammenlignet med kontrollgruppa (Schmid et al., 2017).

Tre av de fire studiene med signifikant effekt på medikamentetterlevelse ble vurdert med RoB 2 til å ha en lav risiko for bias (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017) og en til å ha noen bekymringer for risiko for bias (Reese et al., 2017). Studiene uten signifikant effekt på medisinadherence ble vurdert til å ha høy risiko for bias (Côté et al., 2018; Han et al., 2019; Jung et al., 2020). En kvalitetsvurdering med GRADE av den samlede evidensen for effekten e-helseintervensjoner har på mestring av medisinhandling og helseråd ble vurdert til å være veldig lav på grunn av risiko for bias og indirekte evidens. Basert på disse vurderingene viser litteraturstudien at e-helseintervensjoner kan ha økt effekt på mestring av medisinhandling og helseråd hos nyretransplanterte, men evidensen er veldig usikker.

Denne oppgaven var opprinnelig tenkt å ende opp i artikkelformat, men i løpet av arbeidet publiserte blant annet Tang et al. (2020) og Eslami et al. (2021) systematiske litteraturoversikter som til en viss grad besvarer problemstillingen. I samråd med veileder ble det derfor avgjort å arbeide med besvarelsen som en monografi. Da fikk jeg mer tid til å konsentrere meg om metodikken og den publiserte litteraturen på feltet istedenfor å bruke tid på å planlegge for publisering av noe som kanskje allerede til en viss grad var besvart. Ifølge Nortvedt et al. (2021) er kritisk vurdering av metodologisk kvalitet i noen grad basert på skjønn (s. 140), og fordi arbeidet er gjort alene kan det

øke risiko for bias i studien og validiteten i resultatene (Bettany-Saltikov, 2012, s. 32). For å redusere muligheten for feil og risikoen for bias, og styrke validiteten i en oversikt, anbefaler Cochrane-gruppen at minst to personer gjør utvelgelsen av studier, dataseleksjonen, intern og ekstern kvalitetsanalyse og blir enige og ev. synliggjør uenigheter (Lasserson et al., 2022, kap. 1.3). Så selv om jeg rådførte meg med veileder underveis og har forsøkt å gjøre oppgaven så etterrettelig og transparent som mulig, er en av svakhetene i studien at flere vurderinger er basert på eget skjønn. Med hensyn til studievalgene var det særlig to artikler jeg tenker andre kan ha vurdert annerledes. Det gjaldt Fleming et al. (2021) og Jung et al. (2020). I Jung et al. (2020) var det begrensede med interaktive muligheter og opplysningene om alderen til de som deltok i studien var uklare. Forfatteren ble kontaktet uten respons. Jeg valgte allikevel å ta med studien basert på mulighetene for SMS kommunikasjon, og opplysninger indikerte at den yngste deltakeren var 19 år (Kim, 2017 mai 23–2020 september 7), og publikasjonen formidlet en gjennomsnittsalder på 49 år med et standardavvik på 10 år (Jung et al., 2020). Fleming et al. (2021) ble valgt istedenfor Gonzales et al. (2021), Taber et al. (2019) og Taber et al. (2021) som alle er artikler fra samme studie. Fleming et al. (2021) ble foretrukket fordi artikkelen handlet mest om medikamentetterlevelse hos pasientene, mens Gonzales et al. (2021) rapporterte om medisinsikkerhet og farmasøytens rolle. Allikevel hadde Gonzales et al. (2021) med data som kunne ha egnet seg i oppgaven. Gonzales et al. (2021) opplyser for eksempel om registrerte bivirkninger i gruppene og manglende etterlevelse av oppmøte til konsultasjoner (Gonzales et al., 2021). Taber et al. (2019) ble ekskludert fordi de vektla å beskrive studiens innhold og publiserte få og tidlige resultater, mens fokuset i Taber et al. (2021) var økonomiske, noe som ikke var fokuset i denne studien (Taber et al., 2021). Artikkelen er listet i tabell 4.

En annen begrensning i litteraturstudien er snevre inklusjonskriterier. Jeg undersøkte studier med nyretransplanterte pasienter > 18 år med minst 6 måneders oppfølging med 30 deltakere eller flere. Det bidro til at studier med kortere oppfølgingstid, men også studier som handlet om flere helseråd kunne vært inkludert hvis begrensningene i tidsrammer og antall deltakere hadde vært mindre. Jeg tenker for eksempel på den store forekomsten av hudkreft i pasientgruppa. På det området er det gjort e-helseintervensjoner som har vist effekt på kunnskap (Böttcher et al., 2019) og adferd til solbeskyttelse (Robinson et al., 2016). Kriteriene utelukket dermed studier som kunne tilført problemstillingen et mer utfyllende svar. I tillegg ble det bare søkt etter publisert litteratur på engelsk og skandinavisk språk. Språkbegrensningene åpner for at studier publisert på andre språk fra studiepopulasjonen kan ha kommet til andre resultater som ikke er vurdert. Videre kan den lange tiden det har tatt å fullføre arbeidet være en svakhet fordi det i mellomtiden har blitt publisert

resultater fra studier som kan gjøre funnene utdaterte. En styrke ved litteraturstudien kan være søkestrategien og det omfattende litteratursøket som ble gjort i samarbeid med medisinsk bibliotekar.

Foreløpig er det ikke publisert noen metaanalyse av studier med bare voksne nyretransplanterte som viser effekten e-helseintervensjoner har på etterlevelse av medisiner eller helse råd. Til det har heterogeniteten vært for stor (Eslami et al., 2021; Gokoel et al., 2019; Stevenson et al., 2019). Når det kom til å vurdere om resultatene fra studiene var egnet for metaanalyse, viste de nevnte forskjellene i virkemidlene, ulikheter i RoB 2 skår, populasjon og måleinstrumenter en heterogenitet som tilsa at en metaanalyse sannsynligvis ikke var forsvarlig. Når slike faktorer er til stede, er muligheten for å skape alvorlige misledende resultater stor (Deeks et al., 2022, keypoints). Siden det ifølge Boutron et al. (2022, s., kap. 7.6.2) er frarådet å gjøre en metaanalyse av ett utfallsmål fra studier med forskjellig risiko for bias, så jeg på om det kunne være passende å bare analysere de fire studiene med lav- eller noen bekymringer for risiko for bias. Selv om Boutron et al. (2022) sier det kan gå på bekostning av presisjonen i en ev. metaanalyse (Boutron et al., 2022, kap. 7.6.1). Etter å ha utelukket studiene med høy risiko for bias (Côté et al., 2018; Han et al., 2019; Jung et al., 2020) var det fire studier som måtte vurderes (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017). I de fire studiene var populasjonene og intervensjonene for forskjellige: Reese et al. (2017) hadde to intervensjonsarmer og en kontrollarm, og to studier (McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017) hadde kun inkludert deltakere fra subgrupper i studiepopulasjonen. Da gjensto de to studiene til Reese et al. (2017) og Fleming et al. (2021) med ulik RoB 2 skår og forskjellige virkemidler og måleinstrumenter. Så etter å ha gjennomgått studiene for heterogenitet vurderte jeg at en metaanalyse sannsynligvis ikke hadde kunnet tilføre flere resultater jeg kunne stå inne for, enn hvis jeg valgte å presentere funnene deskriptivt og i tabeller.

Flere av studiene brukte samme digitale teknologi, men studiene med signifikant effekt hadde forskjellig bruk av de digitale komponentene. Hvilke årsaker som ligger bak at noen var mer vellykkede, og hvorfor frafallet var så stort i studiene uten effekt er nok sammensatte. Forklaringene kan kanskje finnes andre steder enn i selve e-helsekomponentene i seg selv. For det var noen likhetspunkter i intervensjonene med signifikante resultater sammenlignet med resten. Ett nøkkelord som kan knyttes til de effektive intervensjonene er tverrfaglighet. Leger, sykepleiere og farmasøyter som alle er yrkesgrupper med kompetanse på pasientenes postoperative forløp var involverte i flere av intervensjonene. Dessuten hadde studiene med signifikant effekt blant annet høyere frekvens på

varslingene og egenrapporteringene, og ga deltakerne mulighet til å ha innflytelse på hvordan intervensjonene ble gjennomført. Tidlig introduksjon til intervensjonene etter NTX var også et fellestrekk med unntak av studien til McGillicuddy et al. (2020). Allikevel hadde intervensjonen til McGillicuddy et al. (2020) effekt på deltakernes medisinadherence. Det kan kanskje tilskrives at det kun var inkludert NA pasienter med et stort forbedringspotensial for økt medisinadherence, og at studien var godt nok gjennomført til å hente ut noe av dette potensialet.

Betydningen av tidsperspektivet etter transplantasjonen kom tydelig frem i en kvalitativ studie i etterkant av intervensjonen til Côté et al. (2018). Da ga deltakerne uttrykk for at de ville hatt større utbytte av undervisningen hvis den hadde vært tilgjengelig for dem rett etter NTX (Côté et al., 2019). Deltakerne hadde etter hvert lært seg ulike mestringsteknikker på egenhånd når det gjaldt medisinbehandling og helse råd (Côté et al., 2019). Distansen mellom de involverte kan også ha spilt en rolle for manglende resultater i Jung et al. (2020) og Han et al. (2019). Eide et al. (2011) skriver det er dokumentert at nærhet til situasjonen og online kontakt med helsepersonellet under intervensjoner gir mer vellykket veiledning og er mer effektive enn intervensjoner uten disse aspektene (Eide et al., 2011, s. 278). I den sammenhengen kunne man anta at den tette kontakten med eksperimentgruppa i Schmid et al. (2017) hadde signifikant effekt på opplevelser av psykisk stress og livskvalitet hos deltakerne. Riktignok ble opplevelsen av helse relatert livskvalitet økt og psykisk stress redusert, men forfatterne rapporterte ikke om noen signifikant forskjell mellom eksperiment- og kontrollgruppa (Schmid et al., 2017). Det ville vært overraskende siden en senere systematisk oversikt med nyretransplanterte (n = 6929) viser at alle pasienter etter en vellykket NTX opplever en forbedring i helse relatert livskvalitet det første året og skårer like høyt som den generelle befolkningen (Wang, Hemmelder, et al., 2021). Imidlertid kunne den direkte personlig online kontakten i Schmid et al. (2017) med sykepleier og/eller lege med utveksling av personlige helseproblemer og -råd ha bidratt til å øke opplevelsen av å mestre enkelte bivirkninger i større grad hos deltakerne med denne muligheten, noe som kan bekrefte at betydningen av nærhet til situasjonen i digitale intervensjoner kan ha en effekt på noen utfallsmål slik Eide et al. (2011) hevder (Eide et al., 2011).

Teoretisk fundament fra psykologi har ifølge Walsh og Morrissey (2018) hatt avgjørende betydning for vellykkede intervensjoner ment for adferdsendring, og kan ha det i sammenheng e-helseintervensjoner også (s. 32). Det understøttes i denne studien der tre av fire studier som la til

grunn adferds relatert teori for intervensjonene hadde signifikant effekt på utfallsmålene (McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017).

Schmid et al. (2017), inspirert av utviklingen innen self-management intervensjoner til kronisk syke, vektla personsentrert helsehjelp slik blant andre Miller et al. (2015) tar til orde for (Miller et al., 2015). Miller et al. (2015) sier videre at vellykket self-management kjennetegnes av at pasienten har individuell frihet, kan leve fritt i sitt vante sosiale miljø og er en partner i relasjonen til helsearbeiderne (Miller et al., 2015). Disse føringene fulgte Schmid et al. (2017) blant annet ved ikke å videoovervåke deltakernes medisinerlevelse, og deltakerne hadde alltid tilgjengelig helsepersonell for støtte og samarbeide om problemløsning gjennom dialog, noe som vel kan forventes av en god partner i en relasjon (Schmid et al., 2017). Personsentrert helsehjelp vektlegger interaksjonen med pasienten i behandlingen, og inkluderer ifølge Olsson et al. (2013) også pasientens rett til å ta egne informerte valg (samvalg) (Olsson et al., 2013). Så handlingsmønsteret i helsehjelpen som førte til økt mestring av helseråd i Schmid et al. (2017) kan derfor også sies å være i tråd med KBP som vektlegger pasientens preferanser og verdier (Nortvedt et al., 2021, s. 17). Personsentrert helsehjelp har dessuten vist seg effektivt på både objektive og subjektive utfallsmål i andre studier (Olsson et al., 2013; Park et al., 2021), og det hevdes at organisering av helsehjelp basert på modellen er økende (Venhuizen, 2019). Det kan synes ressurskrevende å investere i IKT utstyr og opplæring av pasienter og helsepersonell med fokus på personsentrert helsehjelp til nyretransplanterte, men studien var kostnadseffektiv med kortere og færre sykehusinnleggelses (Kaier et al., 2017). Mye taler for at det var intervensjonen som bidro til å sette pasientene i stand til å mestre helseråd knyttet til egenobservasjoner og ev. tiltak så tidlig at sykehusinnleggelses ikke var nødvendig. Interaksjonene styrket pasientenes evner til å ivareta egen kontroll over helsen. Så det kan hevdes fenomenet «empowerment» utspilte seg i interaksjonene i Schmid et al. (2017) siden det engelske begrepet er knyttet til å øke mestring av helse ifølge Vågan og Olsson (2018). Vågan og Olsson (2018) forklarer empowerment som mestringsopplevelse hos pasienter i samhandlingsprosessen med helsepersonell og fører til økt bevissthet om egne ressurser og en opplevelse av å ta kontroll over eget liv, noe resultatene i Schmid et al. (2017) gjenspeilet (Vågan & Olsson, 2018).

I motsetning til teorifundamentet bak helsehjelpen i Schmid et al. (2017) var McGillicuddy et al. (2020) sin tilnærming fra teori effektiv på pasientenes mestring på en mer indirekte måte. Med sentrale momenter fra teorien om selvbestemmelse av Ryan og Deci (2000) ønsket McGillicuddy et

al. (2020) å bygge opp og styrke motivasjonen hos deltakerne til å opprettholde adferdsendring (McGillicuddy et al., 2020). Selvbestemmelsesteorien har vært grunnlaget for helseintervensjoner til andre pasientgrupper. Ifølge en metaanalyse av Sheeran et al. (2020) hadde intervensjoner fra teorien effekt, selv om den var liten, på adferdsendring som viste seg som bedre blodsukkerregulering, blodtrykk og fysisk aktivitet. Intervensjonene varte fra 1–6 måneder og besto i all hovedsak av fysiske konsultasjoner (Sheeran et al., 2020). Å oppnå tilfredsstillende av de tre grunnleggende psykologiske behovene selvbestemmelsesteorien vektlegger ved hjelp av en applikasjon eller en annen e-helsekomponent kan synes vanskeligere enn å kombinere det med personlig kontakt slik Sheeran et al. (2020) viste. Allikevel vektla ikke McGillicuddy et al. (2020) fysiske konsultasjoner i intervensjonen, men lyktes allikevel med å øke pasientenes mestring av blant annet medikamentetterlevelse. Antagelig var det fordi de ved baseline gjorde en større kartlegging av deltakernes mål og verdier med betydning for å følge anbefalt medisinsk behandling (McGillicuddy et al., 2020). Kartleggingen gjaldt blant annet sosial tilhørighet angående familie, venner, tro, arbeid og deltakelse på sosiale arrangementer. Deltakerne mottok så positive personlige tilbakemeldinger om deres medikamentetterlevelse i kontekst med egne perspektiver på mål og verdier, noe som kunne skape en autonom motivasjon til å endre adferd og følge anbefalt behandling (McGillicuddy et al., 2020).

I likhet med McGillicuddy et al. (2020) fungerte det teoretiske grunnlaget i studien til Reese et al. (2017) mer indirekte på deltakerne. Reese et al. (2017) henviste blant annet til økonomisk adferdsteori og konseptet asymmetrisk paternalisme for å påvirke adferden til deltakerne. I begrepet asymmetrisk paternalisme ligger det å tilrettelegge for at en person enklest mulig tar ønskede og gunstige valg fremfor dårligere valg (Loewenstein et al., 2007). Ifølge Loewenstein et al. (2007) kan det for eksempel være å gjøre en handelsvare man ønsker kunden skal kjøpe lettere tilgjengelig enn andre varer (Loewenstein et al., 2007). Reese et al. (2017) tilrettela for at deltakerne i intervensjonsgruppene lettere kunne huske og velge å ta medisiner med til dels selvvalgte automatiske varsler på telefonen og fra de elektroniske dosettene (Reese et al., 2017). Så her var teoritilnærmingen skjult for deltakerne, men effektiv.

Selv om Côté et al. (2018) brukte elementer fra teori om sosial læring og teknikker for adferdsendring med referanse til Bandura (1997), ga det ikke signifikante resultater. Côté et al. (2018) forklarer det med at deltakerne allerede før intervensjonen rapporterte om høy mestringstro og adherence (Côté et al., 2018). Det er en plausibel forklaring med tanke på tiden som hadde gått etter transplantasjonene, og er i tråd med at den viktigste kilden til egen oppfattelse av mestringstro

bygger på tidligere vellykkede mestringserfaringer slik Bandura (1997) skriver om (s. 80). Når det kommer til rollemodellens innflytelse på mestringstro er Bandura (1997) tydelig på at endring av egen oppfattelse av mestringstro er kompleks og krever mer enn å bli eksponert for en rollemodell (s. 90). Så den manglende effekten, og ikke minst det store frafallet av deltakere, kan også ha med den lite dynamiske og begrensede sosiale arenaen i intervensjonen til Côté et al. (2018). Forhåndsinnspilte videoer og forutsigbare algoritmer ga lite samspill med miljøet som Bandura sier er en av tre forutsetninger innen sosial kognitiv læringsteori for læring og utvikling, inkludert mestringstro (Bandura, 1997, s. 6).

E-helseintervensjonene med personlig tilpasning og medvirkning bygd på psykologisk teoretisk bakgrunn viste seg altså å ha effekt på utfallsmålene med unntak av i Côté et al. (2018). Samtidig kunne også Fleming et al. (2021) vise gode resultater uten å referere til annen teoretisk bakgrunn enn tidligere utførte studier. Det kan ha sammenheng med brukervennligheten i applikasjonen, og at intervensjonen satte deltakeren i sentrum slik det illustreres i studieprotokollen (Fleming et al., 2018, fig.3). Deltakerne opplevde en frihet ved å ikke å forholde seg til en elektronisk dosett, og kunne via mobilapplikasjonen oppleve delaktighet i egen behandling. De hadde blant annet adgang til å kommunisere med farmasøyt om oppdaterte medisinlister, og opplevde at innrapporterte bivirkninger ble fulgt opp. Å oppleve å bli tatt på alvor på denne måten minner om mekanismene fra personsentrert helsehjelp, men det var også et annet poeng som kan ha innvirket til de gode resultatene. Deltakerne ble informert om at deres egne leger hadde godkjent at de var med i studien (Fleming et al., 2018). Den vissheten kunne gjøre pasientene trygge på sikkerheten og ha tillit til kvaliteten i applikasjonen, aspekter Walsh og Morrissey (2018) sier er essensielt for engasjement og motivasjon hos brukere av e-helseintervensjoner (Walsh & Morrissey, 2018, s. 41). Studiene uten effekt (Côté et al., 2018; Han et al., 2019; Jung et al., 2020) manglet altså nærhet både i tid etter NTX og med helsepersonellet, personlige innvirkning og tilpasning på intervensjonene, så det kan synes som komponenter fra teori som ivaretar og styrker brukermedvirkning er essensielle for å styrke mestringsresultater i e-helseintervensjoner.

Studienes interne validitet og reliabilitet ble analysert med RoB 2 (Sterne et al., 2019). Hver studie fikk en samlet vurdering for risiko for bias basert på risiko for bias i randomiseringsprosessen (D1), avvik fra planlagt intervensjon (D2), manglende utfallsdata (D3), utfallsmålinger (D4) og rapporteringsbias (D5) (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b). Tatt i betraktning hva tidligere oversikter som har sett på e-helseintervensjoner til organtransplanterte har vist (Eslami et al., 2021;

Stevenson et al., 2019; Tang et al., 2020), forventet jeg variasjon og noen grad av risiko for bias i den interne kvaliteten blant studiene. Så det var litt overraskende at to studier (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020) ble vurdert til å ha lav risiko for bias i alle domene, og at den mest åpne studien i sin utforming (Schmid et al., 2017) som til tross for enkelte bekymringer for bias (D4 og D5) også endte opp med en lav skår med RoB 2. Det var allikevel tre studier som ble vurdert til å ha gjennomgående høy risiko for bias (Côté et al., 2018; Han et al., 2019; Jung et al., 2020) og en til å ha noen bekymringer for risiko for bias (Reese et al., 2017) fordi avvikene fra forutsetningene i RCT designet på områdene D1, D2, D3 og D4 kunne ha innvirkning på studienes resultater ifølge signalspørsmålene i RoB 2 (Sterne et al., 2019).

Selv om RoB 2 har lagt mer til rette med ledende signalspørsmål for å ikke automatisk vurdere en ikke-blindet studie til høy risiko for bias, kan analysen være utfordrende. Det kan være mine begrensede kunnskaper om dataanalyse som gjør at risiko for bias vurderingen av utfallsmål (D4) opplevdes som spesielt vanskelig. Ifølge Wang, Snoep, et al. (2021) gir informasjon om pasientenes egne opplevelser fra livskvalitetsspørreskjemaer etter NTX verdifull informasjon for utvikling av helsetilbudet, samtidig som egen rapportering kan øke pasientens kunnskap om egen sykdom og bidra til mestring og samarbeid med helsearbeiderne (Wang, Snoep, et al., 2021). På bakgrunn av den kunnskapen, og når randomiseringen i studiene så ut til å være i orden, validerte spørreskjemaer ble brukt i både eksperiment- og kontrollgruppene med ganske responsfrekvens ville det være naturlig for meg å skåre dataene til å ha en lav risiko for bias i domenet. Allikevel sier veiledningen i RoB 2 at egen rapporterte utfallsmål i det minste bør få noen bekymringer for risiko for bias i D4 selv om deltakeren ikke er klar over om de er i kontroll- eller eksperimentgruppa (Higgins, Savović, Page, et al., 2019b, s. 51). Uansett, til tross for detaljerte veiledere fra Cochrane oppdaget jeg at forskere vurderer risiko for bias ulikt for de samme studiene. Blant annet vurderte jeg studien til Côté et al. (2018) til å ha høy risiko for bias, mens Côté et al. (2018) var den eneste studien inkludert hos for eksempel Eslami et al. (2021) som ble vurdert til å ha lav risiko for bias. Slik diskrepans gjorde meg litt usikker på egne vurderinger, men jeg fant seks studier fra denne oppgaven i en nylig publisert oversikt som også benyttet Rob 2 som bygde opp under mine vurderinger. Den oversikten inkluderte studier med organtransplanterte (også stamcelletransplanterte) publisert i perioden 2015–2020 (Kostalova et al., 2022). Kostalova et al. (2022) gjennomgikk studienes implementeringsaspekter, og spør om hvorfor den økende mengden publisert evidens for effekt av medisnadherence-intervensjoner ikke resulterer i større implementering i klinisk praksis (Kostalova et al., 2022). Med unntak av studien til McGillicuddy et al. (2020) som Kostalova et al. (2022)

vurderte til å høy risiko for bias i D1, var vurderingene til Kostalova et al. (2022) for det meste sammenfallende med mine (Kostalova et al., 2022).

Kvaliteten på evidensmaterialet ble vurdert med GRADE og fikk en skår for hvor sikre resultatene samlet i oversikten er, og kan være for studiepopulasjonen (tabell 5). Kvaliteten ble nedgradert på to områder. Det gjaldt områdene *study limitations* og *indirectness*.

Tilliten ble svekket på området *study limitations* blant annet fordi tre av studiene ble vurdert til å ha høy risiko for bias. Jeg vurderte først å nedgradere to nivåer, særlig fordi to studier ble skåret til å ha høy risiko for bias i RoB 2 for manglende resultater (Côté et al., 2018; Han et al., 2019). Allikevel hadde tre studier lav RoB 2 skår og fremsto som robuste mot bias. Så det samlede bildet fra RoB 2 resultatene gjorde at jeg måtte erkjenne at tilliten til evidensen ble alvorlig svekket, ikke svært alvorlig. Derfor støttet jeg meg på anbefalingen til Guyatt, Oxman, Vist, et al. (2011) som henstiller til å være konservativ i å nedgradere kvaliteten for studiebegrensninger hvis man er i tvil, og nedvurderte kvaliteten på området med ett nivå. I denne sammenhengen sier Guyatt, Oxman, Vist, et al. (2011) at man heller kan kompensere ved å gradere ned på ett av de andre fire kvalitetskriteriene innen GRADE der enkeltstudier har risiko for bias med betydning for resultatet som kvalitetsgraderes (Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2011).

På kvalitetsområdet *indirectness* var det aspekter ved studiene som førte til nedgradering av kvaliteten med to nivåer. To av studiene målte variasjonskoeffisienten for takrolimus som et surrogatmål for medisinadherence (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020). Tidligere studier har vist at stor variasjon i takrolimus verdier kan prediktere avstøtning, redusert og tap av organfunksjon (Goodall et al., 2017), og antagelsen er at NA til medisiner er en stor årsak til variasjonene (Rahamimov et al., 2019; van Gelder, 2014). Allikevel er det også kjent at variasjon i takrolimus verdier kan skyldes andre faktorer som for eksempel diare, interaksjoner med andre legemidler og matvarer (Shuker et al., 2015). En relativt ny studie viste heller ingen åpenbar sammenheng mellom lav medisinadherence og variasjon i takrolimus verdier hos de nyretransplanterte (Gokoel et al., 2020). Da er det kanskje grunn til å stille et lite spørsmålstegn ved validiteten i de målingene for medisinadherence hos Fleming et al. (2021) og McGillicuddy et al. (2020). En annen indirekte sammenligning i oversikten er at i hvert fall en, antagelig to, av de fire studiene med signifikante resultater besto av deltakere fra undergrupper med lavere medikamentetterlevelse enn studiepopulasjonen: NA pasienter i McGillicuddy et al. (2020) og nyretransplanterte med levende giver i Schmid et al. (2017). Deltakerne i McGillicuddy et al. (2020)

var allerede screenet til å være NA til medisiner, og at resipienter med levende biologisk beslektet donor har høyere forekomst av NA etter NTX har blitt vist av blant andre Denhaerynck et al. (2014). I en tverrsnittstudie (n = 462) bekreftet Denhaerynck et al. (2014) resultater fra tidligere oversikter om lavere medikamentetterlevelse hos resipienter med levende biologisk beslektede givere. Ifølge Denhaerynck et al. (2014) hadde disse unge resipientene to til tre ganger så høy odds for NA til immundempende medisiner enn andre nyretransplanterte (Denhaerynck et al., 2014), og i Schmid et al. (2017) var 21 av 42 resipienter i biologisk slekt med sin giver. Deltakerne i de to studiene (McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017) var altså i risikogrupper for NA og hadde et annet utgangspunkt til å forbedre medikamentetterlevelsen enn om McGillicuddy et al. (2020) og Schmid et al. (2017) hadde inkludert en representativ gruppe fra alle nyretransplanterte. Selv om nyretransplanterte har en høy prevalens av NA til medisiner ifølge Gokoel et al. (2019), og de aller fleste land utfører NTX med levende giver (International Registry in Organ Donation and Transplantation, 2022), reduserer det tilliten til generaliserbarheten fra oversikten på grunn av betydningen studiene med subgruppene har for resultatet i oversikten. Det kan hevdes at de gode resultatene fra McGillicuddy et al. (2020) og Schmid et al. (2017) overdriver inntrykket effekten e-helseintervensjoner har på nyretransplanterte generelt siden de utgjorde halvparten av studiene med signifikant effekt. Det andre aspektet som bidro til nedjustering, handler om at det ble intervenert med forskjellige virkemidler uten at effekten av de ulike virkemidlene ble sammenlignet med hverandre mot en kontrollgruppe (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Falck-Ytter, et al., 2011). Reese et al. (2017) var alene om å kjøre to varianter av e-helseintervensjonen kontrollert mot en kontrollgruppe (Reese et al., 2017). Så på grunn av indirekte sammenligninger mellom undergrupper og e-helseteknologi i intervensjonene samt surrogatmål for medikamentetterlevelse, anså jeg det ikke mulig å kunne hevde at resultatene i studiene på et generelt grunnlag var overførbare til studiepopulasjonen uten å senke kvalitetsnivået på området.

I vurderingen av inconsistency er det anbefalt å gradere ned tilliten til resultatet hvis heterogeniteten ikke kan forklares (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Glasziou, et al., 2011; Zhang et al., 2019), og tidligere i teksten er mulige årsaker til de signifikante resultatene påpekt. Ytterligere forklaringer for manglende signifikante resultater fra studiene kan være manglende data fra selve intervensjonen (Côté et al., 2018; Han et al., 2019), og at deltakerne i Jung et al. (2020) og Côté et al. (2018) allerede ved baseline hadde god medikamentetterlevelse. Imprecision i resultatene var vanskeligere å bedømme nøyaktig enn hvis jeg hadde standardiserte resultater til en metaanalyse. Allikevel er det mulig å vurdere presisjonen i resultatene uten metaanalyse med GRADE ifølge Murad et al. (2017). En vurdering kan gjøres basert på totalantallet

av deltakere og tendensen i resultatene (Murad et al., 2017). Murad et al. (2017) sier videre at totalantallet deltakere bør være over 400, og i disse studiene deltok 704 pasienter (Murad et al., 2017). Selv om det var variasjon i resultatene og antall deltakere i studiene, indikerte ingen studier forverring av medikamentetterlevelse. Tendensen i resultatene var at fire av syv studier viste en signifikant resultat på medisinadherens (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Reese et al., 2017; Schmid et al., 2017), og tre studier viste ingen endring i medikamentetterlevelse (Côté et al., 2018; Han et al., 2019; Jung et al., 2020). Basert på dette anså jeg ikke resultatene til å være alvorlig upresise når det kom til tendensen i resultatene og totalantallet av deltakere. Fordi alle studiene hadde til dels en lav skår i RoB 2 for rapporteringsbias, og flere studier ikke viste signifikant effekt på medisinadherens etter et omfattende litteratursøk, var det liten grunn til å mistenke publication bias i studien. Kvaliteten til den samlede evidensen for svaret på forskerspørsmålet i denne litteraturstudien vurdert med GRADE ble da nedjustert fra utgangspunktet høy til veldig lav, og det var tre av studiene som kom best ut av det i RoB 2 som bidro mye til det (Fleming et al., 2021; McGillicuddy et al., 2020; Schmid et al., 2017). Kvalitetsvurderingene er fremstilt i tabell 5.

Det var litt overraskende at det bare var to studier som rapporterte om økt mestring av andre helseråd enn medikamentetterlevelse blant studiene. I tillegg til at god medikamentetterlevelse anses å være den viktigste påvirkelige faktoren blant nyretransplanterte (Jakobsen et al., 2019), kan god mestring av helseråd om diett og fysisk aktivitet også ha betydning for pasientenes helse og livskvalitet (Jamieson et al., 2016; Oslo Universitetssykehus, 2021b; Toleikyte & Øvergård, 2021). Helserådene som reduserer den økte risikoen for diabetes, hjerte- og karsykdommer og benskjørhet har objektive og subjektive påvirkelige utfallsmål som for eksempel vekt, lipidnivåer i blod, kaloriinntak og aktivitetsmåling. Slike variabler, men også flere kan tenkes å egne seg for nærmere undersøkelse gjennom e-helseintervensjoner til nyretransplanterte. En systematisk oversikt over e-helseintervensjoner til andre grupper av kronisk syke viste for eksempel at e-helsetiltak hadde effekt på diett hos blant annet diabetikere (Kelly et al., 2015).

Målet med dette arbeidet var å øke kunnskapsgrunnlaget for hvilken effekt e-helseintervensjoner kan ha på voksne nyretransplantertes mestring av medisinbehandling og helseråd. Tidligere litteraturoversikter over digitale intervensjoner rettet mot organtransplanterte de siste årene ble innledningsvis gjort rede for, og en tendens til at e-helseintervensjoner kan ha effekt blant annet på medikamentetterlevelse begynte å bli tydelig (Abasi et al., 2021; Lee et al., 2020; Tang et al., 2020).

Denne studien dreide seg bare om nyretransplanterte og resultatet er i tråd med oversikten (n = 7) av Eslami et al. (2021) med nyrepasienter, men denne litteraturstudien inkluderer fire artikler Eslami et al. (2021) ikke analyserte (Fleming et al., 2021; Han et al., 2019; Jung et al., 2020; McGillicuddy et al., 2020). I likhet med Eslami et al. (2021) ble tendensen til effekt av e-helseintervensjoner bekreftet også hos nyretransplanterte i denne studien. I så måte tilfører dette arbeidet litt mer kunnskap om pasientgruppas resultater på området. Etersom Verdens helseorganisasjon i 2019 anbefalte e-helseintervensjoner kombinert med tradisjonell helsehjelp i sine e-helseguidelines og fordi utviklingen innen IKT utvikler seg fort, kan det antas at evidensen for effekten av e-helseintervensjoner vil fortsette å øke (World Health Organization, 2019, s. 50). Tidsperspektivet for oppfølgingen av deltakerne i denne studien var kort i sammenheng med forventet levetid for pasientene og et nyretransplantat. Så langtidsstudier av effekten e-helseintervensjoner har på pasientgruppa vil være nødvendig for å kunne se reell effekt på transplantatoverlevelse. I den sammenhengen kan det nevnes at en retrospektiv studie med fem års oppfølging av deltakerne fra Schmid et al. (2017) er registrert (German Clinical Trials Register, 2016 desember 20–).

E-helseintervensjonene med effekt hadde virkemidler som kan egne seg i dagens behandling til nyretransplanterte i Norge. Egenrapporteringer og veiledning med e-helsekomponenter som for eksempel via en lett tilgjengelig sikker internettlinje eller applikasjon kan sannsynligvis gjøre hverdagen enklere for både helsepersonell og pasienter. Helsehjelp uten fysisk tilstedeværelse ble ytterligere aktualisert under Covid-19 pandemien når helsepersonell var nødt til å gi digital helsehjelp på grunn av smittesituasjonen. Pasientene hadde kanskje ikke noe valg, i motsetning til pasientene i disse studiene som ble gjennomført før covid-19 pandemien. Noen deltakere benyttet seg da også av muligheten til å trekke seg (Han et al., 2019; Jung et al., 2020; Schmid et al., 2017) fordi de opplevde ubehag tilknyttet de digitale hjelpemidlene. Så på den ene siden er det fordeler med digital helsehjelp med for eksempel mer tilgjengelig informasjon når pasienten ønsker det, redusert reisetid og kostnader (Duettmann et al., 2021). Allikevel kan ikke slike gevinster gå på bekostning av at pasientene får en opplevelse av truet integritet ved å føle seg overvåket og utilpass. I denne litteraturstudien var det ca. 700 nyretransplanterte deltakere av potensielt over 2600. Blant de som takket nei eller av andre grunner ikke ble inkludert var det trolig flere som ikke ønsket eller kunne bruke digitale verktøy. Forskjellene i e-helseintervensjoner med effekt vist i denne litteraturstudien kan bety at en individuell vurdering av e-helseintervensjoner er nødvendig for at nyretransplanterte skal få hjelpen de trenger for å kunne mestre livet bedre etter transplantasjonen.

4.1 Konklusjon

Noen av studiene viste signifikante funn med hensyn til effekt på pasientenes medisinadherence som utfallsmål, men kvalitetsvurderingene avdekket noen begrensninger og svakheter. To av studiene som viste effekt var fra subgrupper i studiepopulasjonen med mer skreddersydd oppfølging enn i de andre studiene med signifikante resultater. Virkemidlene var imidlertid effektive og kan være verdt å studere nærmere når e-helseintervensjoner vurderes. Alle studiene med effekt av intervensjonene var basert på teori som kunne relateres til psykologi og startet i all hovedsak tidligere etter NTX enn studiene uten effekt. Angående mestring av helseråd rapporterte en av to studier om effekt på mestring av bivirkninger, men utover det belyste studiene ikke mestring av flere helseråd i større utstrekning. For øvrig var forskjellene i gjennomføringen av studiene så forskjellige at det ikke tillot meg å gjøre en metaanalyse. Mer bruk av standard målemetoder for medisinetterlevelse vil være til hjelp for å kunne slå sammen resultater i fremtidige studier. Fra denne studien må konklusjonen derfor bli at teoretisk forankrede e-helseintervensjoner introdusert tidlig etter transplantasjonen og tilrettelagt for interaktiv deltakelse er momenter som kan ha effekt på nyretransplantertes mestring av medisinhandling og helseråd. Ytterligere forskning med sterkere design er av betydning slik at metaanalyser er mulig å gjøre. Videre bør det også legges inn flere og andre utfallsmål som ser på mestring i bredere forstand.

Referanser

- Abasi, S., Yazdani, A., Kiani, S. & Mahmoudzadeh - Sagheb, Z. (2021). Effectiveness of mobile health - based self - management application for posttransplant cares: A systematic review. *Health Sci Rep*, 4(4), Artikkel e434. <https://doi.org/10.1002/hsr2.434>
- Andersen, M. H., Wahl, A. K., Engebretsen, E. & Urstad, K. H. (2019). Implementing a tailored education programme: renal transplant recipients' experiences. *J Ren Care*, 45(2), 111-119. <https://doi.org/10.1111/jorc.12273>
- Aveyard, H., Preston, N. & Payne, S. (2021). *A post-graduate's guide to doing a literature review in health and social care* (2. utg.). Open University Press.
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S. & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: the exercise of control*. Freeman.
- Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Turner, A. & Hainsworth, J. (2002). Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Education and Counseling*, 48(2), 177-187. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(02\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(02)00032-0)
- Bettany-Saltikov, J. (2012). *How to do a systematic literature review in nursing: a step-by-step guide*. McGraw-Hill/Open University Press.
- Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O. M., Afarideh, M., Agarwal, S. K., Agudelo-Botero, M., Ahmadian, E., Al-Aly, Z., Alipour, V., Almasi-Hashiani, A., Al-Raddadi, R. M., Alvis-Guzman, N., Amini, S., Andrei, T., Andrei, C. L., . . . Jozwiak, J. J. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 395(10225), 709-733. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30045-3)

- Bjørndal, A., Flottorp, S. & Klovning, A. (2013). *Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag* (3. utg.). Gyldendal akademisk.
- Booth, A., Sutton, A., Clowes, M. & Martyn-St James, M. (2022). *Systematic approaches to a successful literature review* (3. utg.). SAGE.
- Boutron, I., Page, M. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Lundh, A. & Hróbjartsson, A. (2022). Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-07>
- Braut, G. S. (2019, 25. november). e-helse. I *Store medisinske leksikon på snl.no*. Hentet 14. mai 2022 fra <https://sml.snl.no/e-helse>
- Butler, J. A., Roderick, P., Mullee, M., Mason, J. C. & Peveler, R. C. (2004). Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*, 77(5), 769-776. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000110408.83054.88>
- Böttcher, S., Buck, C., Zeeb, H., Laschewski, G., Hauer, C., Wagner, G. & Sachse, M. M. (2019). Randomised controlled trial to evaluate the influence of mHealth and eHealth skin cancer prevention education among young organ transplant recipients: the HIPPOlino intervention study. *BMJ Open*, 9(12), Artikkel e028842. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028842>
- Carter, R. E., Lubinsky, J. & Elizabeth, D. (2016). *Rehabilitation research: principles and applications* (5. utg.). Elsevier.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Chronic Kidney Disease in the United States, 2021*. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Hentet 15. april fra <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html>
- Chadban, S. J., Ahn, C., Axelrod, D. A., Foster, B. J., Kasiske, B. L., Kher, V., Kumar, D., Oberbauer, R., Pascual, J., Pilmore, H. L., Rodrigue, J. R., Segev, D. L., Sheerin, N. S., Tinckam, K. J., Wong, G. & Knoll, G. A. (2020). KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of

- Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*, 104(4S1 Suppl 1), S11-S103.
<https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003136>
- Chisholm, M. A., Lance, C. E., Williamson, G. M. & Mulloy, L. L. (2005). Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence barrier instrument. *Nephrol. Dial. Transplant*, 20(1), 181-188. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh576>
- Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). (2017). *Resources for review authors, 2017: Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews*.
<https://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors>
- Côté, J., Fortin, M.-C., Auger, P., Rouleau, G., Dubois, S., Boudreau, N., Vaillant, I. & Gélinas-Lemay, É. (2018). Web-Based Tailored Intervention to Support Optimal Medication Adherence Among Kidney Transplant Recipients: Pilot Parallel-Group Randomized Controlled Trial. *JMIR Formative Research*, 2(2), Artikkel e14. <https://doi.org/10.2196/formative.9707>
- Côté, J., Fortin, M.-C., Auger, P., Rouleau, G., Dubois, S., Vaillant, I., Gélinas-Lemay, É. & Boudreau, N. (2019). Web-Based Tailored Nursing Intervention to Support Medication Self-management: A Qualitative Study of the Experience of Kidney Transplant Recipients. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*, 37(11), 564-572. <https://doi.org/10.1097/cin.0000000000000572>
- De Geest, S., Zullig, L. L., Dunbar-Jacob, J., Helmy, R., Hughes, D. A., Wilson, I. B. & Vrijens, B. (2018). ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Annals of Internal Medicine*, 169(1), 30-35. <https://doi.org/10.7326/M18-0543>
- De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2019). *Generelle forskningsetiske retningslinjer*.
<https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/>
- Deeks, J. J., Higgins, J. P. T. & Altman, D. G. (2022). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane.
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>

- Degeest, S., Borgermans, L., Gemoets, H., Abraham, Vlamincq, H., Evers, G. & Vanrenterghem, Y. (1995). INCIDENCE, DETERMINANTS, AND CONSEQUENCES OF SUBCLINICAL NONCOMPLIANCE WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN RENAL-TRANSPLANT RECIPIENTS. *Transplantation*, 59(3), 340-347. <https://doi.org/10.1097/00007890-199502000-00006>
- Denhaerynck, K., Schmid-Mohler, G., Kiss, A., Steiger, J., Wüthrich, R. P., Bock, A. & De Geest, S. (2014). Differences in medication adherence between living and deceased donor kidney transplant patients. *Int J Organ Transplant Med*, 5(1), 7-14. <https://doi.org/10.5167/uzh-104539>
- Derogatis, L. R. & Melisaratos, N. (1983). The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol. Med*, 13(3), 595-605. <https://doi.org/10.1017/S0033291700048017>
- Dew, M. A., DiMartini, A. F., De Vito Dabbs, A., Myaskovsky, L., Steel, J., Unruh, M., Switzer, G. E., Zomak, R., Kormos, R. L. & Greenhouse, J. B. (2007). Rates and Risk Factors for Nonadherence to the Medical Regimen After Adult Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 83(7), 858-873. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000258599.65257.a6>
- Direktoratet for e-helse. (2022). *Om Direktoratet for e-helse*. Hentet 2. mai 2022 fra <https://www.ehelse.no/om-oss/om-direktoratet-for-e-helse#Samfunnsoppdraget%20til%20direktoratet>
- Dobbels, F., Berben, L., De Geest, S., Drent, G., Lennerling, A., Whittaker, C. & Kugler, C. (2010). The Psychometric Properties and Practicability of Self-Report Instruments to Identify Medication Nonadherence in Adult Transplant Patients: A Systematic Review. *Transplantation*, 90(2), 205-219. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e346cd>
- Duettmann, W., Naik, M. G., Zukunft, B., Osmonodja, B., Bachmann, F., Choi, M., Roller, R., Mayrdorfer, M., Halleck, F., Schmidt, D. & Budde, K. (2021). eHealth in transplantation. *Transplant International*, 34(1), 16-26. <https://doi.org/10.1111/tri.13778>
- Eckardt, K.-U. & Kasiske, B. L. (2009). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of

kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9, S1-157.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>

Eide, H., Kristjánsdóttir, Ó. B. & Nes, A. (2011). Kommunikasjonsteknologisk helseveiledning : verdibasert smertemestring og I-care. I A. Lerdal & M. S. Fagermoen (Red.), *Læring og mestring: et helsefremmende perspektiv i praksis og forskning* (s. 278-300). Gyldendal akademisk.

Eslami, S., Khoshrounejad, F., Golmakani, R., Taherzadeh, Z., Tohidinezhad, F., Mostafavi, S. M. & Ganjali, R. (2021). Effectiveness of IT-based interventions on self-management in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(1), Artikkel 2. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01360-2>

Eysenbach, G. (2001). What is e-health? *Journal of Medical Internet Research*, 3(2), Artikkel e20.
<https://doi.org/10.2196/jmir.3.2.e20>

Eysenbach, G., Stoner, S., Drozd, F., Blankers, M., Crutzen, R., Tait, R., Mohr, D., Evans, D., Kok, R., Chumnanvej, S., Kooprasertying, P., Anthony, S., Kivuti, L. W., Hambly, K., Aarts, J. W. M., Prins, J., de la Torre, I., Cook, R., Jung, B. C., . . . Bewick, B. (2011). CONSORT-eHealth: Improving and standardizing evaluation reports of web-based and mobile health interventions. *Journal of Medical Internet Research*, 13(4), Artikkel e126.
<https://doi.org/10.2196/jmir.1923>

Felleskatalogen AS. (2020, 13. november). *Thymoglobuline + Genzyme*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/thymoglobuline-genzyme-564609>

Felleskatalogen AS. (2021, 21. desember). *Cellcept + Roche*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/cellcept-roche-547374>

Felleskatalogen AS. (2022a, 14. mars). *Prednisolon + Orifarm Healthcare*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/prednisolon-orifarm-healthcare-562951>

Felleskatalogen AS. (2022b, 07. mars). *Prograf + Astellas*.
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/prograf-astellas-563015>

- Fine, R. N., Becker, Y., De Geest, S., Eisen, H., Ettenger, R., Evans, R., Rudow, D. L., McKay, D., Neu, A., Nevins, T., Reyes, J., Wray, J. & Dobbels, F. (2009). Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *American Journal of Transplantation*, 9(1), 35-41.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02495.x>
- Fleming, J. N., Gebregziabher, M., Posadas, A., Su, Z., McGillicuddy, J. W. & Taber, D. J. (2021). Impact of a pharmacist-led, mHealth-based intervention on tacrolimus trough variability in kidney transplant recipients: A report from the TRANSafe Rx randomized controlled trial. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 78(14), 1287-1293.
<https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab157>
- Fleming, J. N., Treiber, F., McGillicuddy, J. W., Gebregziabher, M. & Taber, D. J. (2018). Improving transplant medication safety through a pharmacist-empowered, patient-centered, mHealth-based intervention: TRANSafe Rx study protocol. *JMIR Research Protocols*, 7(3), Artikkel e59.
<https://doi.org/10.2196/resprot.9078>
- Fliege, H., Rose, M., Cotta, L., Bullinger, M. & Klapp, B. F. (2002). A questionnaire for the assessment of everyday functioning: Results of a clinical re-evaluation. *Zeitschrift für medizinische Psychologie*, 11(3), 121-128.
- Folkehelseinstituttet. (2022, 10. august 2022). *FHI legger ned Smittestopp: FHI legger i dag ned Smittestopp-appen, og alle brukere kan slette appen*. <https://www.fhi.no/nyheter/2022/fhi-legger-ned-smittestopp/>
- Forskrift om felles rammeplan for helse- og sosialfagutdanninger. (2017). *Forskrift om felles rammeplan for helse- og sosialfagutdanninger* (FOR-2017-09-06-1353).
<https://lovdata.no/forskrift/2017-09-06-1353>
- Franke, G. H., Reimer, J., Kohnle, M., Luetkes, P., Maehner, N. & Heemann, U. (1999). Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients after Successful Kidney Transplantation: Development of the ESRD Symptom Checklist – Transplantation Module. *Nephron*, 83(1), 31-39.
<https://doi.org/10.1159/000045470>

German Clinical Trials Register. (2016 desember 20–). *Telemedically-supported aftercare (case management) of living-donor renal transplant recipients. Follow-up study: Longterm outcomes after 5 years*. <https://drks.de/search/en/trial/DRKS00011504>

Gokoel, S. R. M., Gombert-Handoko, K. B., Zwart, T. C., van der Boog, P. J. M., Moes, D. J. A. R. & de Fijter, J. W. (2019). Medication non-adherence after kidney transplantation: A critical appraisal and systematic review. *Transplantation Reviews*, 34(1), Artikel 100511. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2019.100511>

Gokoel, S. R. M., Zwart, T. C., Moes, D. J. A. R., van der Boog, P. J. M. & de Fijter, J. W. (2020). No Apparent Influence of Nonadherence on Tacrolimus Inpatient Variability in Stable Kidney Transplant Recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(5), 702-709. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000772>

Gonzales, H. M., Fleming, J. N., Gebregziabher, M., Posadas-Salas, M. A., Su, Z., McGillicuddy, J. W. & Taber, D. J. (2021). Pharmacist-led mobile health intervention and transplant medication safety a randomized controlled clinical trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(5), 776-784. <https://doi.org/10.2215/CJN.15911020>

Goodall, D. L., Willicombe, M., McLean, A. G. & Taube, D. (2017). High Inpatient Variability of Tacrolimus Levels and Outpatient Clinic Nonattendance Are Associated With Inferior Outcomes in Renal Transplant Patients. *Transplantation Direct*, 3(8), Artikel e192. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000710>

Granholt, A., Alhazzani, W. & Møller, M. H. (2019). Use of the GRADE approach in systematic reviews and guidelines. *British journal of anaesthesia : BJA*, 123(5), 554-559. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.015>

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., Alonso-Coello, P., Falck-Ytter, Y., Jaeschke, R., Vist, G., Akl, E. A., Post, P. N., Norris, S., Meerpohl, J., Shukla, V. K., Nasser, M. & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(12), 1303-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>

- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., Alonso-Coello, P., Glasziou, P., Jaeschke, R., Akl, E. A., Norris, S., Vist, G., Dahm, P., Shukla, V. K., Higgins, J. P. T., Falck-Ytter, Y. & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(12), 1294-1302.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Montori, V., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Djulbegovic, B., Atkins, D., Falck-Ytter, Y., Williams, J. W., Meerpohl, J., Norris, S. L., Akl, E. A. & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(12), 1277-1282.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Montori, V., Akl, E. A., Djulbegovic, B., Falck-Ytter, Y., Norris, S. L., Williams, J. W., Atkins, D., Meerpohl, J. & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 407-415.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>
- Han, A., Min, S. I., Ahn, S., Min, S. K., Hong, H. J., Han, N., Kim, Y. S., Ahn, C. & Ha, J. (2019). Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial. *PloS One*, *14* (11) Artikel e0224595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224595>
- Harrison, J. J., Badr, S., Hamandi, B. & Kim, S. J. (2016). Randomized Controlled Trial of a Computer-Based Education Program in the Home for Solid Organ Transplant Recipients: Impact on Medication Knowledge, Satisfaction, and Adherence. *Transplantation*, *101*(6), 1336-1343.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001279>
- Hartmann, A., Jenssen, T. G., Julsrud, J. & Strøm, E. H. (2021). *Nyremedisin: En praktisk veileder* (4. utg.). Gyldendal.
- Haynes, R. J. & Winearls, C. G. (2010). Chronic kidney disease. *Surgery (Oxford)*, *28*(11), 525-529.
<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2010.08.003>

Heldal, K., Lønning, K. & Midtvedt, K. (2019). Dialyse eller transplantasjon - hva er best for pasienten med nyresvikt? *Indremedisineren*, (03), 26–29.

<https://indremedisineren.no/2019/10/dialyse-eller-transplantasjon-hva-er-best-for-pasienten-med-nyresvikt/>

Helsedirektoratet. (2012). *Nyredonasjon fra levende giver. Utvelgelse og oppfølging av giver*.

Helsedirektoratet. Hentet 15. september 2022 fra

<https://www.helsedirektoratet.no/produkter>

Helsedirektoratet. (2015). *Prioriteringsveileder – nyresykdommer*.

<https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/prioriteringsveiledere/nyresykdommer/fagspesifikk-innledning-nyresykdommer>

Helsedirektoratet. (2018, 5. oktober). *Kosthold ved diagnoser og sykdomstilstander*. Hentet 6.

oktober 2022 fra <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kosthold-ved-diagnoser-og-sykdomstilstander>

Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G. & Sterne, J. A. C. (2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [Elektronisk versjon]. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2. utg., s. 205-228). John Wiley & Sons, Ltd.

<https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch8>

Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J. & Sterne, J. A. C. (2019a, 22. august). *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET)*.

<https://drive.google.com/file/d/1Q4Fk3HCuBRwIDWTGZa5oH11OdR4Gbhdo/view>

Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J. & Sterne, J. A. C. (2019b, 22. august). *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): full guidance parallel trial* [Full guidance].

https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. & Welch, V. A. (2019).

Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (2. utg.). The Cochrane Collaboration.

- Holck, P. (2021, 27. juni). nyrene. I *Store medisinske leksikon på snl.no*. Hentet 2. april 2022 fra <https://sml.snl.no/nyrene>
- International Registry in Organ Donation and Transplantation. (2022). *Donation Activity Charts: Worldwide Kidney Transplant from Living Donors 2021 (PMP)*. IRODaT. <https://www.irodat.org/?p=database>
- Jakobsen, A., Leivestad, T., Pfeffer, P. & Thorsby, E. (2019). Scandiatransplant 50 ar - et vellykket nordisk samarbeid om organtransplantasjon. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 139(8). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0043>
- Jamieson, N. J., Hanson, C. S., Josephson, M. A., Gordon, E. J., Craig, J. C., Halleck, F., Budde, K. & Tong, A. (2016). Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), 461-478. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.030>
- Jenssen, T. G. & Hartmann, A. (2019). Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nature Reviews: Endocrinology*, 15(3), 172-188. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7>
- Jung, H. Y., Jeon, Y., Seong, S. J., Seo, J. J., Choi, J. Y., Cho, J. H., Park, S. H., Kim, C. D., Yoon, Y. R., Yoon, S. H. & et al. (2020). ICT-based adherence monitoring in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20(1), Artikkel 105. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01146-6>
- Jung, H. Y., Seong, S. J., Choi, J. Y., Cho, J. H., Park, S. H., Kim, C. D., Yoon, Y. R., Kim, H. K., Huh, S., Yoon, S. H., Lee, J. S. & Kim, Y. L. (2017). The efficacy and stability of an information and communication technology-based centralized monitoring system of adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant recipients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18 (1), Artikkel 480. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2221-z>
- Kaier, K., Hils, S., Fetzner, S., Hehn, P., Schmid, A., Hauschke, D., Bogatyreva, L., Jänigen, B. & Pisarski, P. (2017). Results of a randomized controlled trial analyzing telemedically supported case management in the first year after living donor kidney transplantation - a budget impact

- analysis from the healthcare perspective. *Health Econ Rev*, 7(1), Artikel 1.
<https://doi.org/10.1186/s13561-016-0141-3>
- Kalantar-Zadeh, K. & Fouque, D. (2017). Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1765-1776. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312>
- Kalantar-Zadeh, K., Tortorici, A. R., Chen, J. L. T., Kamgar, M., Lau, W.-L., Moradi, H., Rhee, C. M., Streja, E. & Kovesdy, C. P. (2015). Dietary Restrictions in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat? *Semin Dial*, 28(2), 159-168. <https://doi.org/10.1111/sdi.12348>
- Kaptchuk, T. J. (2001). The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf? *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(6), 541-549. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00347-4](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00347-4)
- Kelders, S. M. & Howard, M. (2018). Opportunities of technology to promote health and well-being. I L. van Gemert-Pijnen, S. M. Kelders, K. Hanneke & R. Sanderman (Red.), *eHealth Research, Theory and Development: A Multi-Disciplinary Approach* (s. 48–68). Routledge.
- Kelly, J. T., Reidlinger, D. P., Hoffmann, T. C. & Campbell, K. L. (2015). Telehealth methods to deliver multifactorial dietary interventions in adults with chronic disease: A systematic review protocol. *Systematic reviews*, 4(1), Artikel 185. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0170-8>
- Kim, Y.-L. (2017 mai 23–2020 september 7). *Information and Communication Technology (ICT) Based Centralized Clinical Trial Monitoring System for Drug Adherence. Identifier: NCT03136588*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03136588>
- Kistler, B. M., Moore, L. W., Benner, D., Biruete, A., Boaz, M., Brunori, G., Chen, J., Drechsler, C., Guebre-Egziabher, F., Hensley, M. K., Iseki, K., Kovesdy, C. P., Kuhlmann, M. K., Saxena, A., Wee, P. t., Brown-Tortorici, A., Garibotto, G., Price, S. R., Yee-Moon Wang, A. & Kalantar-Zadeh, K. (2020). The International Society of Renal Nutrition and Metabolism Commentary on the National Kidney Foundation and Academy of Nutrition and Dietetics KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.05.002>

- Kostalova, B., Ribaut, J., Dobbels, F., Gerull, S., Mala-Ladova, K., Zullig, L. L. & De Geest, S. (2022). Medication adherence interventions in transplantation lack information on how to implement findings from randomized controlled trials in real-world settings: A systematic review. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*, 36(1), Artikel 100671. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100671>
- Kramer, A., Boenink, R., Noordzij, M., Bosdriesz, J. R., Stel, V. S., Beltrán, P., Ruiz, J. C., Seyahi, N., Comas Farnés, J., Stendahl, M., Garneata, L., Winzeler, R., Golan, E., Lopot, F., Korejwo, G., Bonthuis, M., Lassalle, M., Slon Roblero, M. F., Kuzema, V., . . . Jager, K. J. (2020). The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clinical Kidney Journal*, 13(4), 693-709. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa048>
- Lameire, N. H., Levin, A., Kellum, J. A., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., Stevens, P. E., Caskey, F. J., Farmer, C. K. T., Ferreiro Fuentes, A., Fukagawa, M., Goldstein, S. L., Igiraneza, G., Kribben, A., Lerma, E. V., Levey, A. S., Liu, K. D., Małyszko, J., Ostermann, M., . . . Srisawat, N. (2021). Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, 100(3), 516-526. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.028>
- Lasserson, T. J., Thomas, J. & Higgins, J. P. T. (2022). Chapter 1: Starting a review. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-01>
- Lee, H., Shin, B.-C. & Seo, J. M. (2020). Effectiveness of eHealth interventions for improving medication adherence of organ transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 15(11), Artikel e0241857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241857>
- Lentine, K. L., Kasiske, B. L., Levey, A. S., Adams, P. L., Alberú, J., Bakr, M. A., Gallon, L., Garvey, C. A., Guleria, S., Li, P. K.-T., Segev, D. L., Taler, S. J., Tanabe, K., Wright, L., Zeier, M. G., Cheung, M. & Garg, A. X. (2017). KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*, 101(8S Suppl 1), S1-S109. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001769>

- Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Dorman, N. M., Christiansen, S. L., Cheung, M., Jadoul, M. & Winkelmayer, W. C. (2020). Nomenclature for Kidney Function and Disease: Executive Summary and Glossary From a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International Reports*, 5(7), 965-972. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.027>
- Loewenstein, G., Brennan, T. & Volpp, K. G. (2007). Asymmetric Paternalism to Improve Health Behaviors. *JAMA*, 298(20), 2415-2417. <https://doi.org/10.1001/jama.298.20.2415>
- Matevossian, E., Kern, H., Hüser, N., Doll, D., Snopok, Y., Nährig, J., Altomonte, J., Sinicina, I., Friess, H. & Thorban, S. (2009). Surgeon Yurii Voronoy (1895–1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation. *Transplant International*, 22(12), 1132-1139. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x>
- McCoy, C. E. (2017). Understanding the intention-to-treat principle in randomized controlled trials. *Western Journal of Emergency Medicine*, 18(6), 1075-1078. <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.8.35985>
- McGillicuddy, J. W., Chandler, J., Sox, L., Mueller, M., Nemeth, L., Baliga, P. & Treiber, F. (2019). “Smartphone medication adherence saves kidneys” for kidney transplantation recipients: Protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Research Protocols*, 8(6), Artikel e13351. <https://doi.org/10.2196/13351>
- McGillicuddy, J. W., Chandler, J. L., Sox, L. R. & Taber, D. J. (2020). Exploratory Analysis of the Impact of an mHealth Medication Adherence Intervention on Tacrolimus Trough Concentration Variability: Post Hoc Results of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(12), 1185-1193. <https://doi.org/10.1177/1060028020931806>
- Mestring. (2022). I NAOB – *Det Norske Akademis ordbok*. <https://naob.no>
- Miller, W. R., Lasiter, S., Bartlett Ellis, R. & Buelow, J. M. (2015). Chronic disease self-management: A hybrid concept analysis. *Nursing Outlook*, 63(2), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2014.07.005>

- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M. & Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery (London, England)*, 10(1), 28-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2011.10.001>
- Murad, M. H., Mustafa, R. A., Schünemann, H. J., Sultan, S. & Santesso, N. (2017). Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. *Evidence-Based Medicine*, 22(3), 85-87. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110668>
- Namek, S., Schweder, T. & Lie, M. (2021). Pasienter nyretransplantert ved Ullevål sykehus 1963–83. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 141(18). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0579>
- Nevins, T. E. & Thomas, W. (2009). Quantitative Patterns of Azathioprine Adherence After Renal Transplantation. *Transplantation*, 87(5), 711-718. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318195c3d5>
- Norsk nyremedisinsk forening. (2020). *Norsk nyreregister- annual report 2018*. Hentet 28. september 2020 fra <http://nephro.no/nnr.html>, direkte link: http://nephro.no/nnr/AARSRAPPORT_NNR_2018_ToC.pdf
- Norsk Nyreregister. (2022). *Pasienter*. Hentet 24. april 2022 fra <https://www.kvalitetsregistre.no/register/nyre/norsk-nyreregister>
- Nortvedt, M. W., Jamtvedt, G., Graverholt, B. & Gundersen, M. W. (2021). *Jobb kunnskapsbasert! En arbeidsbok* (3. utg.). Cappelen Damm akademisk.
- Olsson, A. B. S. & Vågan, A. (2018). *Mestring*. https://mestring.no/wp-content/uploads/2013/03/Utdypning_mestring.pdf
- Olsson, L. E., Jakobsson Ung, E., Swedberg, K. & Ekman, I. (2013). Efficacy of person - centred care as an intervention in controlled trials - a systematic review. *Journal of Clinical Nursing*, 22(3-4), 456-465. <https://doi.org/10.1111/jocn.12039>

- Oslo Universitetssykehus. (2021a). *Veien videre for deg med nytt organ*. Oslo universitetssykehus. Hentet 7. oktober fra <https://oslo-universitetssykehus.no/veien-videre-for-deg-med-nytt-organ>
- Oslo Universitetssykehus. (2021b, 17. august, 2022). *Å leve videre med nytt organ: Fra fysioterapeutene*. Oslo universitetssykehus. Hentet 6. oktober 2022 fra <https://oslo-universitetssykehus.no/veien-videre-for-deg-med-nytt-organ/a-leve-videre-med-nytt-organ>
- Osterberg, L. & Blaschke, T. (2005). Drug therapy - Adherence to medication. *The New England journal of medicine*, 353(5), 487-497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 5(1), Artikkel 210-210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, Artikkel n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Park, M., Bui, L. K., Jeong, M., Choi, E. J., Lee, N., Kwak, M., Kim, J., Kim, J., Jung, J., Giap, T.-T.-T., Guk, H. & Na, J. (2021). ICT-based person-centered community care platform (IPC3P) to enhance shared decision-making for integrated health and social care services. *International journal of medical informatics (Shannon, Ireland)*, 156, Artikkel 104590-104590. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2021.104590>
- Pisanti, R., Lombardo, C., Luszczynska, A., Poli, L., Bennardi, L., Giordanengo, L., Berloco, P. B. & Violani, C. (2017). Appraisal of transplant - related stressors, coping strategies, and psychosocial adjustment following kidney transplantation. *Stress Health*, 33(4), 437-447. <https://doi.org/10.1002/smi.2727>
- Polit, D. F. (2010). *Statistics and data analysis for nursing research* (2. utg.). Pearson.

- Rahamimov, R., Tifti-Orbach, H., Zingerman, B., Green, H., Schneider, S., Chagnac, A., Mor, E., Fox, B. D. & Rozen-Zvi, B. (2019). Reduction of exposure to tacrolimus trough level variability is associated with better graft survival after kidney transplantation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(7), 951-958. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02643-y>
- Reese, P. P. (2012 februar 23–2017 august 10). *Medication Adherence in Kidney Transplant Recipients using Automated reminders and Provider notification. Identifier NCT01541384* <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01541384>
- Reese, P. P., Bloom, R. D., Trofe-Clark, J., Mussell, A., Leidy, D., Levsky, S., Zhu, J., Yang, L., Wang, W., Troxel, A., Feldman, H. I. & Volpp, K. (2017). Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(3), 400-409. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.017>
- Reeves, B. C., Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., Shea, B., Tugwell, P. & Wells, G. A. (2022). Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. I G. A. Wells, J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-24>
- Reisæter, A. V., Midtvedt, K. & Skauby, M. (2023). *Protokoll nyretransplantasjon*. Norsk nyremedisinsk forening. Hentet 11. mai fra http://nephro.no/veileder/protokoll2023/2023_Nyretx_protokoll_med_vedlegg.pdf
- Reisæter, A. V., Åsberg, A. & Midtvedt, K. (2019). Dagens og fremtidens immunsuppresjon etter nyretransplantasjon. *Indremedisineren*, (03). <https://indremedisineren.no/2019/10/dagens-og-fremtidens-immunsuppresjon-etter-nyretransplantasjon/>
- Rizvi, S. M. H., Aagnes, B., Holdaas, H., Gude, E., Boberg, K. M., Bjørtuft, Ø., Helsing, P., Leivestad, T., Møller, B. & Gjersvik, P. (2017). Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*, 153(12), 1270-1277. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2984>

- Robinson, J. K., Friedewald, J. J., Desai, A. & Gordon, E. J. (2016). A Randomized Controlled Trial of a Mobile Medical App for Kidney Transplant Recipients: Effect on Use of Sun Protection. *Transplantation Direct*, 2(1), Artikel e51. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000561>
- Ryan, R. M. & Deci, E. L. (2000). Self-Determination Theory and the Facilitation of Intrinsic Motivation, Social Development, and Well-Being. *American Psychologist*, 55(1), 68-78. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.55.1.68>
- Sabaté, E. (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/discover?query=Adherence+to+long-term+therapies%3A+evidence+for+action>.
- Scandiatransplant. (2022). *Scandiatransplant figures*. <http://www.scandiatransplant.org/data/scandiatransplant-figures>
- Schafer-Keller, P., Steiger, J., Bock, A., Denhaerynck, K. & De Geest, S. (2008). Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 8(3), 616-626. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02127.x>
- Schmid, A., Hils, S., Kramer-Zucker, A., Bogatyreva, L., Hauschke, D., De Geest, S. & Pisarski, P. (2015, 28. oktober). *Telemedically supported aftercare after living donor renal transplantation DRKS-ID: DRKS00007634*. https://drks.de/drks_web/setLocale_EN.do
- Schmid, A., Hils, S., Kramer-Zucker, A., Bogatyreva, L., Hauschke, D., De Geest, S. & Pisarski, P. (2017). Telemedically Supported Case Management of Living-Donor Renal Transplant Recipients to Optimize Routine Evidence-Based Aftercare: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*, 17(6), 1594-1605. <https://doi.org/10.1111/ajt.14138>
- Schünemann, H. J., Brožek, J., Guyatt, G. & Oxman, A. (2013). *GRADE handbook*. <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>
- Schünemann, H. J., Higgins, J. P. T., Vist, G. E., Glasziou, P., Akl, E. A., Skoetz, N. & Guyatt, G. H. (2022). Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. I J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. A.

Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane.

<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-14>

Self-efficacy. (2021). I *Stor engelsk ordbok*. Ordnett.no. <https://www.ordnett.no>

Sheeran, P., Wright, C. E., Avishai, A., Villegas, M. E., Lindemans, J. W., Klein, W. M. P., Rothman, A. J., Miles, E. & Ntoumanis, N. (2020). Self-Determination Theory Interventions for Health Behavior Change: Meta-Analysis and Meta-Analytic Structural Equation Modeling of Randomized Controlled Trials. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 88*(8), 726-737. <https://doi.org/10.1037/ccp0000501>

Shrestha, B., Haylor, J. & Raftery, A. (2015). Historical Perspectives in Kidney Transplantation: An Updated Review. *Progress in Transplantation, 25*(1), 64-76. <https://doi.org/10.7182/pit2015789>

Shuker, N., van Gelder, T. & Hesselink, D. A. (2015). Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplantation Reviews, 29*(2), 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2015.01.002>

Skaare, H. (2019). Hemodialyse som hjemmebehandling. *Indremedisineren, (01)*. <https://indremedisineren.no/2019/04/hemodialyse-som-hjemmebehandling/>

Spigset, O. & Viktil, K. K. (2021, 13. oktober). G 25 Etterlevelse av legemiddelbruk. I O. Spigset, Ø. Melien, T. Bjørner, H. Jodalen, R. Pettersen, H. Schirmer, K. K. Viktil, S. Wang & S. B. Nes (Red.), *Norsk legemiddelhåndbok*. <https://www.legemiddelhandboka.no/>

Statistisk sentralbyrå. (2022, 26. april 2022). *Norsk mediebarometer*. Hentet 13. september 2022 fra <https://www.ssb.no/statbank/table/05244/>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., . . . Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ, 366*, Artikkel I4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

- Stevenson, J. K., Campbell, Z. C., Webster, A. C., Chow, C. K., Tong, A., Craig, J. C., Campbell, K. L. & Lee, V. W. (2019). eHealth interventions for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), Artikkel Cd012379.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012379.pub2>
- Suhling, H., Rademacher, J., Zinowsky, I., Fuge, J., Greer, M., Warnecke, G., Smits, J. M., Bertram, A., Haverich, A., Welte, T. & Gottlieb, J. (2014). Conventional vs. tablet computer-based patient education following lung transplantation a randomized controlled trial. *PloS One*, 9(3), Artikkel e90828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090828>
- Svartdal, F. (2018). mestrिंग. I *Store norske leksikon på snl.no*. Hentet 29. august 2021 fra <https://snl.no/mestrिंग>
- Taber, D. J., Fleming, J. N., Fominaya, C. E., Gebregziabher, M., Hunt, K. J., Srinivas, T. R., Baliga, P. K., McGillicuddy, J. W. & Egede, L. E. (2017). The Impact of Health Care Appointment Non-Adherence on Graft Outcomes in Kidney Transplantation. *American Journal of Nephrology*, 45(1), 91-98. <https://doi.org/10.1159/000453554>
- Taber, D. J., Fleming, J. N., Su, Z., Mauldin, P., McGillicuddy, J. W., Posadas, A. & Gebregziabher, M. (2021). Significant hospitalization cost savings to the payer with a pharmacist - led mobile health intervention to improve medication safety in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 21(10), 3428-3435. <https://doi.org/10.1111/ajt.16737>
- Taber, D. J., Pilch, N. A., McGillicuddy, J. W., Mardis, C., Treiber, F. & Fleming, J. N. (2019). Using informatics and mobile health to improve medication safety monitoring in kidney transplant recipients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76(15), 1143-1149.
<https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz115>
- Tang, J., James, L., Howell, M., Tong, A. & Wong, G. (2020). eHealth Interventions for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*, 104(8), Artikkel e224-e235.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32732828>
- Tazmini, K. (2021, 1. januar). hyperkalemi. I *Store medisinske leksikon på snl.no*. Hentet 7. oktober 2022 fra <https://sml.snl.no/hyperkalemi>

- Thorsby, E. (2006). Norsk transplantasjonsmedisin gjennom 50 år. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 126(24), 3305-3310. <https://tidsskriftet.no/2006/12/medisinsk-historie/norsk-transplantasjonsmedisin-gjennom-50-ar>
- Toleikyte, I. & Øvergård, A. (2021, 17. august). *Å leve videre med nytt organ: kosthold*. Oslo universitetssykehus. Hentet 07. oktober fra <https://oslo-universitetssykehus.no/veien-videre-for-deg-med-nytt-organ/a-leve-videre-med-nytt-organ>
- Torlak, F., Ayvaci, M. U. S., Ahsen, M. E., Arce, C., Vazquez, M. A. & Tanriover, B. (2016). Estimating Waiting Time for Deceased Donor Renal Transplantation in the Era of New Kidney Allocation System. *Transplantation Proceedings*, 48(6), 1916-1919. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.03.041>
- van Gelder, T. (2014). Within-patient variability in immunosuppressive drug exposure as a predictor for poor outcome after transplantation. *Kidney International*, 85(6), 1267-1268. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.484>
- van Gemert-Pijnen, L., Hanneke, K., Kelders, S. M. & Sanderman, R. (2018). Introducing eHealth. I K. Hanneke, S. M. Kelders, R. Sanderman & L. van Gemert-Pijnen (Red.), *eHealth Research, Theory and Development: A Multi-Disciplinary Approach* (s. 3–26). Routledge.
- Vartdal, F. (2020, 30. desember). avstøtningsreaksjon. I *Store medisinske leksikon på snl.no*. Hentet 24. april 2022 fra <https://sml.snl.no/avst%C3%B8tningsreaksjon>
- Venhuizen, G. (2019). Can patient centred care plus shared decision making equal lower costs? *BMJ (Online)*, 367, 1-2. <https://www.jstor.org/stable/27178164>
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppard, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. K. & Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691-705. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>

- Vågan, A. & Olsson, A. B. S. (2018, 16. november). *Empowerment – egenkraftmobilisering*. Nasjonal kompetansetjeneste for læring og mestring innen helse. <https://mestring.no/hva-er-laering-og-mestring/sentrale-begreper/egenkraftmobilisering/>
- Vågan, A., Olsson, A. B. S., Henriksen, A.-H., Arntzen, C., Grue, J., Haugland, T., Langeland, E. & Rise, M. B. (2021). *Sentrale begreper og teorier for fagområdet læring og mestring innen helse (NK LMH 3/2021)*. Nasjonal kompetansetjeneste for læring og mestring innen helse. https://mestring.no/wp-content/uploads/2022/01/Rapport-begreper-og-teorier_ENDELIG_150921.pdf
- Walsh, J. & Morrissey, E. (2018). Psychological principles and health behaviour change: Applications to eHealth. I L. van Gemert-Pijnen, S. M. Kelders, K. Hanneke & R. Sanderman (Red.), *eHealth Research, Theory and Development: A Multi-Disciplinary Approach*. Routledge.
- Wang, Y. M., Hemmelder, M. H., Bos, W. J. W., Snoep, J. D., de Vries, A. P. J., Dekker, F. W. & Meuleman, Y. (2021). Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 36(12), 2327-2339. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab232>
- Wang, Y. M., Snoep, J. D., Hemmelder, M. H., van der Bogt, K. E. A., Bos, W. J. W., van der Boog, P. J. M., Dekker, F. W., de Vries, A. P. J. & Meuleman, Y. (2021). Outcomes after kidney transplantation, let's focus on the patients' perspectives. *Clinical Kidney Journal*, 14(6), 1504-1513. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab008>
- Weinreich, I., Bengtsson, M., Lauronen, J., Naper, C., Lökk, K., Helanterä, I., Andrésdóttir, M. B., Sørensen, S. S., Wennberg, L., Reisæter, A. V., Møller, B. & Koefoed-Nielsen, P. (2022). Scandiatransplant acceptable mismatch program—10 years with an effective strategy for transplanting highly sensitized patients. *American Journal of Transplantation*, 22(12), 2869-2879. <https://doi.org/10.1111/ajt.17182>
- Wifstad, Å. (2018). *Vitenskapsteori for helsefagene*. Universitetsforlaget.
- World Health Organization. (2019, 6. juni 2019). *WHO guideline Recommendations on Digital Interventions for Health System Strengthening*. WHO.

<https://www.who.int/publications/i?publishingoffices=c09761c0-ab8e-4cfa-9744-99509c4d306b>

Xie, X., Atkins, E., Lv, J., Bennett, A., Neal, B., Ninomiya, T., Woodward, M., MacMahon, S., Turnbull, F., Hillis, G. S., Chalmers, J., Mant, J., Salam, A., Rahimi, K., Perkovic, V. & Rodgers, A. (2016). Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10017), 435-443.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)

Zhang, Y., Coello, P. A., Guyatt, G. H., Yepes-Nuñez, J. J., Akl, E. A., Hazlewood, G., Pardo-Hernandez, H., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Qaseem, A., Williams, J. W., Tugwell, P., Flottorp, S., Chang, Y., Zhang, Y., Mustafa, R. A., Rojas, M. X., Xie, F. & Schünemann, H. J. (2019). GRADE guidelines: 20. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences—inconsistency, imprecision, and other domains. *Journal of Clinical Epidemiology*, 111, 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.05.011>

Vedlegg 1.

Documentation of literature search

Research question:

Hvilken effekt har e-helseintervensjoner på nyretransplantertes mestring?

The following databases were searched:

Database	Number of retrieved references
Medline (Ovid):	480
Embase (Ovid):	524
Cochrane Library:	1016
CINAHL (Ebsco):	268
Svemed+	21
Number of references before deduplication:	2309
Number of references after deduplication:	1858

All searches were done by:

Hilde Iren Flaatten, Medical Librarian at the Library of Medicine and Science, University of Oslo.

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL (1946 to June 25, 2021)

Date searched: 28th of June

Number of hits: 480

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=main&SHAREDSEARCHID=79m6H8PwbJvbsi0XZHs9nB1AsXQWF3HWDnjYyJFrvchI7OnFrBMdrbdYyUZJkijvg>

- 1 Kidney Transplantation/ or ((kidney* or renal) adj3 (transplant* or graft* or allograft*)).tw,kf.
- 2 exp Telecommunications/ or exp Internet/ or communications media/ or social media/ or exp Computers/ or Mobile applications/ or exp cell phones/ or exp Wearable Electronic Devices/ or Computer-Assisted Instruction/
- 3 (((multimedia or sms or mms or email* or e-mail* or text) adj3 messag*) or app or apps or it application* or web application* or mobile app* or (portable adj2 app*) or bluetooth* or blue-tooth* or facebook* or twitter* or tweet* or social media* or ((mobile* or cell* or smart*) adj phone*) or cellphone* or smartphone* or mobilephone* or iphone* or i-phone* or mobile device* or ios or android* or ipad* or ipod* or tablet* or computer* or web-based or ((online or web) adj2 portal*) or digital platform* or digital assistant* or e-health or eHealth or mHealth or m-health or

mobile-health or telehealth or tele-health or telemedicine or tele-medicine or telecommunication* or tele-communication* or it based or internet or information technolog* or video* or videoconferenc* or videoconsult* or ((fitness or activity) adj2 track*) or smartwatch* or smart-watch* or smart technolog* or smartapp* or (wearable adj2 (device* or technolog* or sensor*)) or elearning or e-learning or ((electronic or smart) adj2 (pill* or medicine* or box* or bottle*)) or epill or epills or emedicine* or e-medicine or software or mlearning or m-learning or mobile-learning).tw,kf.

4 2 or 3

5 Health Education/ or Patient Education as Topic/ or teaching/ or self-directed learning as topic/ or programmed instructions as topic/ or Computer-Assisted Instruction/ or Empowerment/ or (mlearning or m-learning or mobile-learning).tw,kf.

6 (teach* or learn* or train* or educat* or remind* or program* or instruct* or consult* or counsel* or intervention* or empower* or (patient* adj3 inform*) or support* or guide or guides or guiding or mentor*).tw,kf.

7 "treatment adherence and compliance"/ or "patient acceptance of health care"/ or patient compliance/ or medication adherence/

8 (adhere* or nonadher* or comply* or complian* or noncompliant*).tw,kf.

9 exp Self Care/ or Self-Management/ or self administration/ or self efficacy/ or (selfmanagement or self- management or selfcare or self-care or self-administration* or selfadministration* or self-medication* or selfmedication* or selfefficacy or self-efficacy).tw,kf.

10 or/5-9

11 1 and 4 and 10

12 (11 and ((randomi?ed controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomi?ed or placebo or randomly).ab. or trial.ti. or clinical trials as topic.sh. or pilot study.tw,kf.)) not (Animals/ not Humans/)

13 limit 11 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"

14 (11 and (exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/ or Pilot Projects/ or ((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.)) not ((animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ or hi.fs. or case report.mp.)

15 11 and (Meta Analysis.pt. or "Meta-Analysis as Topic"/ or (Review.pt. and (pubmed or medline).ti,ab.) or ((systematic* or literature) adj3 (overview or review* or search*)).ti,ab,kf. or (meta-anal* or metaanal* or meta-regression* or umbrella review* or overview of reviews or review of reviews or (evidence* adj2 synth*) or synthesis review*).ti,ab,kf.)

16 limit 11 to "reviews (maximizes specificity)"

17 12 or 13 or 14 or 15 or 16

18 limit 17 to (danish or english or norwegian or swedish)

Bruk av søkefiltre: (linje 12-18):

RCT filtre:

Box 3.d Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); Ovid format

[Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#)

Med følgende modifiseringer: randomized byttet ut med – randomi?ed, lagt til Pilot study

Clinical Queries filter:Therapy - Best Balance filteret (linje 13)

Controlled non randomized studies filter:

Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020;11(5):617-26.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jrsm.1425>

(table 6)

Systematic reviews filtre:

Clinical Queries filter for reviews: maximizes specificity (linje 16)

Filter som er i bruk av FHI (mangler dokumentasjon for hvor det er hentet fra)

Databasenavn: Embase Classic+Embase (1947 to 2021 June 25)

Date searched: 28th of June

Number of hits: 524

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=main&SHAREDSEARCHID=3RnE0A9G1HOp54biJwV0vXmPY2wsk4tUcSKRkzl8IS2oGXrskod9ei26ZTBIFcE9Y>

1 kidney transplantation/ or ((kidney* or renal) adj3 (transplant* or graft* or allograft*)).tw,kw.

2 exp telecommunication/ or internet/ or web-based intervention/ or exp computer/ or mobile phone/ or smartphone/ or mobile application/ or software/ or mobile health application/ or exp wearable computer/

3 (((multimedia or sms or mms or email* or e-mail* or text) adj3 messag*) or app or apps or it application* or web application* or mobile app* or (portable adj2 app*) or bluetooth* or blue-tooth* or facebook* or twitter* or tweet* or social media* or ((mobile* or cell* or smart*) adj phone*) or cellphone* or smartphone* or mobilephone* or iphone* or i-phone* or mobile device* or ios or android* or ipad* or ipod* or tablet* or computer* or web-based or ((online or web) adj2

portal*) or digital platform* or digital assistant* or e-health or eHealth or mHealth or m-health or mobile-health or telehealth or tele-health or telemedicine or tele-medicine or telecommunication* or tele-communication* or it based or internet or information technolog* or video* or videoconferenc* or videoconsult* or ((fitness or activity) adj2 track*) or smartwatch* or smart-watch* or smart technolog* or smartapp* or (wearable adj2 (device* or technolog* or sensor*)) or elearning or e-learning or ((electronic or smart) adj2 (pill* or medicine* or box* or bottle*)) or epill or epills or emedicine* or e-medicine or software or mlearning or m-learning or mobile-learning).tw,kw.

4 2 or 3

5 patient education/ or health education/ or self-directed learning/ or teaching/ or audiovisual aid/ or empowerment/ or (mlearning or m-learning or mobile-learning).tw,kw.

6 (teach* or learn* or train* or educat* or remind* or program* or instruct* or consult* or counsel* or intervention* or empower* or (patient* adj3 inform*) or support* or guide or guides or guiding or mentor*).tw,kw.

7 patient compliance/ or dietary compliance/ or medication compliance/ or (adhere* or nonadher* or comply* or complian* or noncomplian*).tw,kw.

8 exp self care/ or (selfmanagement or self- management or selfcare or self-care or self-administration* or selfadministration* or self-medication* or selfmedication* or selfefficacy or self-efficacy).tw,kw.

9 or/5-8

10 1 and 4 and 9

11 limit 10 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"

12 10 and (Randomized controlled trial/ or Controlled clinical study/ or pilot study/ or pilot study.tw,kw. or random*.ti,ab. or randomization/ or intermethod comparison/ or placebo.ti,ab. or (compare or compared or comparison).ti. or ((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab. or (open adj label).ti,ab. or ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab. or ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab. or parallel group\$1.ti,ab. or (crossover or cross over).ti,ab. or ((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab. or (assigned or allocated).ti,ab. or (controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab. or (volunteer or volunteers).ti,ab. or human experiment/ or trial.ti.)

13 10 and ("Meta Analysis"/ or "Systematic Review"/ or (review and (pubmed or medline)).ti,ab,kw. or ((systematic* or literature) adj3 (overview or review* or search*)).ti,ab. or (meta-anal* or metaanal* or meta-regression* or umbrella review* or overview of reviews or review of reviews or (evidence* adj2 synth*) or synthesis review*).ti,ab.)

14 11 or 12 or 13

15 limit 14 to (danish or english or norwegian or swedish)

Bruk av søkefiltre: (linje 11-14)

RCT og CCT filter:

Box 3.e Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2018 revision); Ovid format (Glanville et al 2019b)

[Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#)

utelot «not delen» av filteret som ville tatt bort systematic reviews og non randomized trials lagt til Pilot study

Clinical Queries filter:Therapy - Best Balance

Systematic reviews filter:

Filter som er i bruk av FHI (mangler dokumentasjon for hvor det er hentet fra)

Databasenavn: CINAHL

Date searched: 28th of June

Number of hits: 268

S1 (MH "Kidney Transplantation") OR (MH "Pancreas-Kidney Transplantation")

S2 ((kidney* OR renal) N2 (transplant* OR graft* OR allograft*))

S3 S1 OR S2

S4 (MH "Telecommunications+") OR (MH "Data Communications+") OR (MH "Communications Media") OR (MH "Information Resources+") OR (MH "Mail+") OR (MH "Social Media+") OR (MH "Microcomputers+") OR (MH "Mobile Applications") OR (MH "Multimedia") OR (MH "Wearable Sensors+") OR (MH "Smart Cards") OR (MH "Computer Assisted Instruction") OR (MH "Computerized Educational Testing+")

S5 (((multimedia OR sms OR mms OR email* OR "e-mail*" OR text) N2 messag*) OR app OR apps OR it application* OR "web application*" OR "mobile app*" OR (portable N1 app*) OR bluetooth* OR "blue tooth*" OR facebook* OR twitter* OR tweet* OR "social media*" OR ((mobile* OR cell* OR smart*) W0 phone*) OR cellphone* OR smartphone* OR mobilephone* OR iphone* OR "i phone*" OR "mobile device*" OR ios OR android* OR ipad* OR ipod* OR tablet* OR computer* OR "web based" OR ((online OR web) N1 portal*) OR "digital platform*" OR "digital assistant*" OR "e health" OR eHealth OR mHealth OR "m health" OR "mobile health" OR telehealth OR "tele health" OR telemedicine OR "tele medicine" OR telecommunication* OR "tele communication*" OR "it based" OR internet OR "information technolog*" OR video OR videoconferenc* OR videoconsult* OR ((fitness OR activity) N1 track*) OR smartwatch* OR "smart watch*" OR "smart technolog*" OR smartapp* OR (wearable N1 (device* OR technolog* OR sensor*)) OR elearning OR "e learning" OR ((electronic OR smart) N1 (pill* OR medicine* OR box* OR bottle*)) OR epill OR epills OR emedicine* OR software OR mlearning OR "m learning" OR "mobile learning"

S6 S4 OR S5

S7 (MH "Patient Education") OR (MH "Patient Discharge Education") OR (MH "Health Education") OR (MH "Self Directed Learning") OR (MH "Programmed Instruction") OR (MH "Computer Assisted Instruction") OR (MH "Empowerment") OR (MH "Models, Educational") OR (MH "Teaching") OR (MH "Teaching Materials+") OR (MH "Teaching Methods+")

S8 (teach* OR learn* OR educat* OR remind* OR program* OR instruct* OR consult* OR counsel* OR intervention* OR empower* OR (patient* N2 inform*) OR support* OR guide OR guides OR guiding OR mlearning OR "m learning" OR "mobile learning" OR train* OR mentor*)

S9 (MH "Patient Compliance") OR (MH "Medication Compliance") OR (MH "Self Care") OR (MH "Self Administration+") OR (MH "Self Medication") OR (MH "Self-Testing")

S10 (adhere* OR nonadher* OR comply* OR complian* OR noncomplian* OR selfmanagement OR "self management" OR selfcare OR "self care" OR "self administration*" OR selfadministration* OR "self medication*" OR selfmedication* OR selfefficacy OR "self efficacy")

S11 S7 OR S8 OR S9 OR S10

S12 S3 AND S6 AND S11 Limiters - Publication Type: Clinical Trial, Nursing Interventions, Randomized Controlled Trial, Systematic Review

S13 S3 AND S6 AND S11 Limiters - Clinical Queries: Therapy - Best Balance

S14 MH randomized controlled trials OR MH double - blind studies OR MH single - blind studies OR MH random assignment OR MH pretest - posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT) OR (MH "Pilot Studies") OR pilot study

S15 MH animals+ OR MH (animal studies) OR TI (animal model*)

S16 MH (human)

S17 S15 NOT S16

S18 S14 NOT S17

S19 S3 AND S6 AND S11 AND S18

S20 S3 AND S6 AND S11 Limiters - Clinical Queries: Review - High Specificity

S21 S12 OR S13 OR S19 OR S20

Bruk av søkefiltre:

3.6.3 Search filters for identifying randomized trials in CINAHL Plus
[Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#)

Lagt til pilot study

Clinical Queries filter:Therapy - Best Balance

Clinical Queries filter: Review - High Specificity

Databasenavn: Cochrane Library (Cochrane reviews og TRIALS)

Date searched: 28th of June

Number of hits: 1016 (derav 484 fra Trials registries)

- #1 MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] this term only
- #2 (((kidney* or renal) NEAR/2 (transplant* or graft* or allograft*))) :ti,ab,kw
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Telecommunications] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Internet] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Communications Media] this term only

- #7 MeSH descriptor: [Social Media] this term only
- #8 MeSH descriptor: [Computers] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Mobile Applications] this term only
- #10 MeSH descriptor: [Cell Phone] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Wearable Electronic Devices] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Computer-Assisted Instruction] this term only
- #13 (((multimedia OR sms OR mms OR email* OR "e mail" OR "e mails" OR text) NEAR/2
messaging*) OR app OR apps OR "it application" OR "it applications" OR "web application" OR "web
applications" OR "mobile app" OR "mobile apps" OR "mobile application" OR "mobile applications"
OR (portable Near/1 app*) OR bluetooth* OR "blue tooth" OR "blue tooth" OR "blue tooth" OR facebook* OR
twitter* OR tweet* OR "social media" OR ((mobile* OR cell* OR smart*) NEXT phone*) OR
cellphone* OR smartphone* OR mobilephone* OR iphone* OR "i phone" OR "i phones" OR "mobile
device" OR "mobile devices" OR ios OR android* OR ipad* OR ipod* OR tablet* OR computer* OR
"web based" OR ((online OR web) NEAR/1 portal*) OR "digital platform" OR "digital platforms" OR
"digital assistant" OR "digital assistants" OR "e health" OR eHealth OR mHealth OR "m health" OR
"mobile health" OR telehealth OR "tele health" OR telemedicine OR "tele medicine" OR
telecommunication* OR "tele communication" OR "tele communications" OR "it based" OR internet
OR "information technology" OR "information technologies" OR video* OR videoconferenc* OR
videoconsult* OR ((fitness OR activity) NEAR/1 track*) OR smartwatch* OR "smart watch" OR "smart
watches" OR "smart technology" OR "smart technologies" OR smartapp* OR (wearable NEAR/1
(device* OR technolog* OR sensor*)) OR elearning OR "e learning" OR ((electronic OR smart) NEAR/1
(pill* OR medicine* OR box* OR bottle*)) OR epill OR epills OR emedicine* OR "e medicine" OR
software OR mlearning OR "m learning" OR "mobile learning")):ti,ab,kw
- #14 {OR #4-#13}
- #15 MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] this term only
- #16 MeSH descriptor: [Health Education] this term only
- #17 MeSH descriptor: [Teaching] this term only
- #18 MeSH descriptor: [Self-Directed Learning as Topic] explode all trees
- #19 MeSH descriptor: [Computer-Assisted Instruction] this term only
- #20 MeSH descriptor: [Empowerment] this term only
- #21 (mlearning OR "m learning" OR "mobile learning"):ti,ab,kw
- #22 (teach* OR learn* OR train* OR educat* OR remind* OR program* OR instruct* OR consult*
OR counsel* OR intervention* OR empower* OR (patient* NEAR/2 inform*) OR support* OR guide
OR guides OR guiding OR mentor*):ti,ab,kw
- #23 MeSH descriptor: [Treatment Adherence and Compliance] this term only
- #24 MeSH descriptor: [Patient Acceptance of Health Care] this term only
- #25 MeSH descriptor: [Patient Compliance] this term only

- #26 MeSH descriptor: [Medication Adherence] this term only
- #27 (adhere* OR nonadher* OR comply* OR complian* OR noncomplan*):ti,ab,kw
- #28 MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees
- #29 MeSH descriptor: [Self-Management] this term only
- #30 MeSH descriptor: [Self Administration] this term only
- #31 MeSH descriptor: [Self Efficacy] this term only
- #32 (selfmanagement OR "self management" OR selfcare OR "self care" OR "self administration" OR "self administrations" OR selfadministration* OR "self medication" OR "self medications" OR selfmedication* OR selfefficacy OR "self efficacy"):ti,ab,kw
- #33 {OR #15-#32}
- #34 #3 AND #14 AND #33

Databasenavn: Svemed+

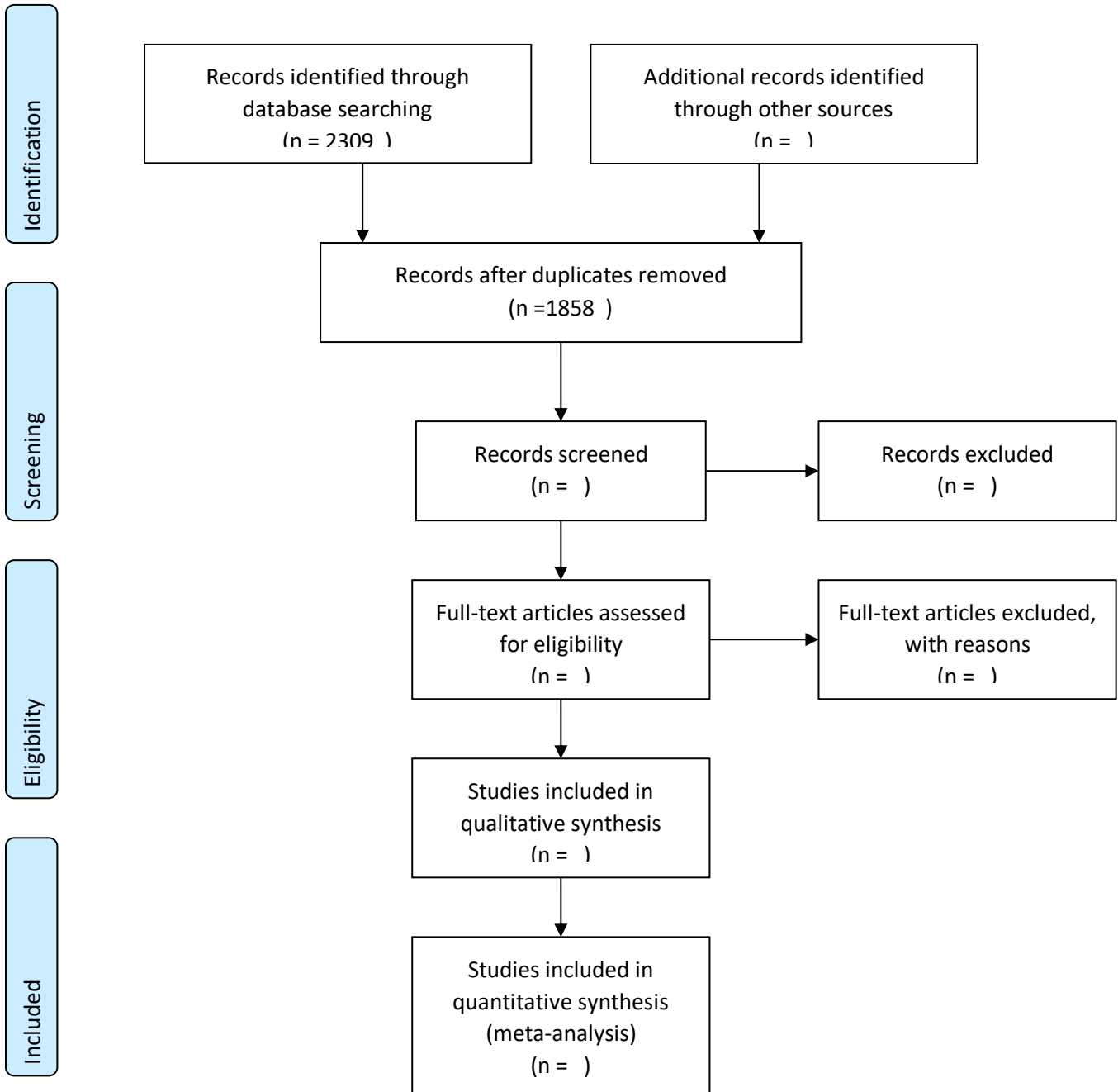
Date searched: 24.june 2021

Number of hits: 21

- 1 exp:"Kidney Transplantation"
- 2 noexp:"Patient Education as Topic"
- 3 (teach* OR learn* OR train* OR educat* OR remind* OR program* OR instruct* OR consult* OR counsel* OR intervention* OR empower* OR inform* OR support* OR guide OR guides OR guiding OR mentor*)
- 4 exp:"self-directed learning as topic"
- 5 noexp:"Programmed Instruction as Topic"
- 6 exp:"Computer-Assisted Instruction"
- 7 exp:"Empowerment"
- 8 noexp:"Treatment Adherence and Compliance"
- 9 noexp:"Patient Acceptance of Health Care"
- 10 noexp:"Patient Compliance"
- 11 exp:"Medication Adherence"
- 12 noexp:"teaching"
- 13 noexp:"Health Education"
- 12 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- 13 #1 AND #12



PRISMA 2009 Flow Diagram



From:

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Vedlegg 2.

General Information

Review title or ID	
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i>)	Schmid, 2017
Report ID	https://doi.org/10.1111/ajt.14138
Report ID of other reports of this study including errata or retractions	Tysk register over studier (DRK) https://drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007634 Økonomiske resultater fra studien: https://doi.org/10.1186/s13561-016-0141-3
Date form completed (<i>12.11.21</i>)	
Name/ID of person extracting data	Øystein Wollebæk Simensen
Reference citation	American Journal of Transplantation 2017; 17: 1594–1605 Wiley Periodicals Inc.
Trial registration details	28.01.2015, etter registrert i Deutsches Register Klinischer Studien (DRK), German Clinical Trials Register (www.DRKS.de), DKRS00007634.
Study author contact details	Corresponding author: Przemyslaw Pisarski, przemyslaw.pisarski@uniklinik-freiburg.de
Study funding sources (<i>including role of funders</i>)	
Possible conflicts of interest (<i>for study authors</i>)	

<p>Which of the following sources were <u>obtained</u>? (tick as many as apply)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial <input type="checkbox"/> Trial protocol <input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP) <input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) <input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) <input type="checkbox"/> “Grey literature” (e.g. unpublished thesis) <input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial <input checked="" type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) <input type="checkbox"/> Research ethics application <input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Personal communication with trialist <input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor
---	---

Study eligibility

Study Characteristics	Eligibility criteria	Eligibility criteria met?	Location in text or source
	<p><i>Inclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Gender: Both, male and female</i> ▪ <i>Minimum Age: 18 Years</i> ▪ <i>Maximum Age: no maximum age</i> <p><i>Additional Inclusion Criteria</i></p> <p><i>Kidney transplantation in Tx Center Freiburg.</i> <i>Inclusion directly before discharge from hospital.</i> <i>Age >18.</i> <i>Ability to take medication independently.</i> <i>Literate German speaker.</i> <i>Consensus with randomization.</i> <i>Written consent in randomized allocation and in anonymized data processing.</i></p>	<p>ja</p> <p>Yes No Unclear</p>	<p>DRK</p>

Type of study	Open-label, randomized comparative effectiveness with repeated-measures design	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Paper, s.1595
	Quasi-randomised controlled trial	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Participants	46	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Types of intervention	Telemedical casemanagement	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Types of comparison	Usual follow up	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
INCLUDE <input checked="" type="checkbox"/> EXCLUDE <input type="checkbox"/>			
Reason for exclusion			

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)

<p>Aim of study (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)</p>	<p>Overall essence, goals and strategies: A chronic disease approach for kidney transplant recipients focusing on compliance with common agreed goals and related medical instructions via immediate expert services for individualized chronic care management and also appropriate management in acute phases in the first year after transplantation</p> <p>Primary Outcome:</p> <p>Unplanned inpatient hospitalization (unplanned admission rate) at 3,6, 12 months after transplantation</p> <p>Secondary Outcome:</p> <p>Unplanned prolonged inpatient hospitalization (length of unplanned stay), Rate of acute rejection, Sum of days until acute rejection therapy initiation, Maintenance of transplant function, Ambulatory care visits, Immunosuppressive regime adherence, Quality of life, Return to employment</p> <p>En prospektiv, kontrollert, randomisert prosjektstudie med 46 nyretransplantasjonspasienter etter at levende donasjon ble igangsatt. 23 pasienter får vanlig regelmessig oppfølging. I tillegg til den regelmessige oppfølgingen på utskrivningsdagen, vil 23 pasienter motta en nettbasert berørings skjerm med videokamera og mikrofon til hjemmet. De svarer på en fast liste over medisinske spørsmål på daglig basis. Pasientens oppføringer vil bli sjekket daglig av transplantasjonserfarne spesialister. Ved unormaliteter blir pasientene kontaktet via telefon- eller videokonferanse. I samråd med behandlende leger får pasientene deretter en rask innføring av alle nødvendige terapeutiske tiltak og, om nødvendig, råd for å støtte sin egen helsefremmende oppførsel. Observasjonsperioden fant sted fra oktober</p>	<p>Artikkel s. 1596,</p> <p>DRK</p> <p>DRK, oversatt med translator i Word</p>
---	---	--

	2011 til april 2014. Begge gruppene ble sammenlignet med tiden 0, 3, 6 og 12 måneder etter transplantasjon. På grunnlag av alle tilgjengelige pasientdokumenter og vitenskapelige spørreskjemaer og intervjuer (BAASIS, ESRD-SCL [®] , BSI-18 [®] , ALL):	
Design (e.g. parallel, crossover, non-RCT. If crossover, details on washout period)	RCT- single center	
Unit of allocation (by individuals, cluster/ groups or body parts)	NTX – levende givere	
Start date	28.10. 2011	DRK, artikkel 1599
End date	30.04. 2014	-“-
Duration of individual participation (from recruitment to last follow-up)	NTX dato + 12 mnd	

Participants

	Description	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
	<i>Include comparative information for each intervention or comparison group if available</i>	
Population description (from which study participants are drawn)	Adult living donor RTRs at the UMC Freiburg were eligible	Artikkelen s. 1595
Setting (including location and social context)	Universitetssykehus avdeling for kirurgi, Avdeling for generell og viszeral kirurgi, transplantasjonsenter, Freiburg im Breisgau	DRK oversatt med translator

<p>Inclusion criteria</p>	<p>Transplantasjon eller retransplantasjon ved levende nyredonasjon på Freiburg Transplant Center.</p> <p>Tidspunktet for inkluderingen var kort tid før utskrivning etter den levende nyredonasjonstransplantasjonen.</p> <p>Pasienten var over 18 år gammel.</p> <p>Etter utskrivning fra sykehuset var pasienten i stand til å håndtere inntaket av immundempende midler foreskrevet for seg selv.</p> <p>Pasienten forsto det tyske språket, både muntlig og skriftlig.</p> <p>Pasienten hadde gitt consensus til randomisering og dermed med oppdraget til form for oppfølging.</p> <p>Pasienten ga skriftlig samtykke til oppgaven og anonymisert bruk av data under undersøkelsen.</p>	<p>-“-</p>
<p>Exclusion criteria</p>	<p>Pasienten var under 18 år.</p> <p>Pasienten kunne ikke håndtere inntaket av immundempende midler etter utskrivning fra sykehuset.</p> <p>Pasienten forsto ikke det tyske språket, muntlig eller skriftlig.</p> <p>Pasienten hadde ingen konsensus med randomiseringen og dermed med oppdraget til oppfølgingsformen.</p> <p>Pasienten ga ikke skriftlig samtykke til oppgaven og anonymisert bruk av data i forbindelse med undersøkelsen.</p>	

Method of recruitment of participants (<i>e.g. phone, mail, clinic patients</i>). <i>If Cluster trials are included, information on when participants were identified.</i>	After written, informed consent to a concealed allocation to either standard or interventional aftercare, Randomization was then performed using a computer-generated randomization schedule provided by the Institute of Medical Biometry and Medical Informatics, Freiburg.	
Sequence generation		
Allocation concealment		
Informed consent obtained	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Yes No Unclear	
Baseline imbalances (<i>note particularly if they might raise concerns about the randomisation process</i>)		
Age (years), median (range)	IG: 46 (18–59) CG: 51 (19–66)	
Sex Male, n (%)	IG: 14 (61) CG: 11 (48)	
Race/ethnicity	Alle var hvite	
Severity of illness (alvorlig po. Komplikasjoner n (%))	IG: 11 (48) KG: 12 (52)	
Co-morbidities		
Other relevant sociodemographics		

Participant flow

Assessed for eligibility (number)	N = 56
Excluded (number with reasons)	N = 10 Ville ikke delta n = 4 nektet skjult allokering døde før allokering n = 1 Møtte ikke inkl. Kriteriene n = 5 snakket ikke tysk
Randomised (number)	N = 46

Allocated to intervention (number) <i>(specify whether no. people or clusters. Add more columns if there are more than two arms)</i>	Intervention A 23	Control 23
Received allocated intervention (number)	23	23
Did not receive allocated intervention (number) <i>(give reasons)</i>	0	
Lost to follow-up (n=) <i>(give reasons)</i>	0	0
Discontinued intervention (n=) <i>(give reasons)</i>	1 ønsket ikke telemonitorering	2 tapt graft,
Analysed (n=) <i>(note that this may differ by outcome and timepoint so add rows as necessary)</i>	23	23
Excluded from analysis (n=) <i>(give reasons. Note that this may differ by outcome and timepoint so add rows as necessary)</i>	0	0

Intervention groups

Copy and paste table for each intervention and comparison group

Intervention Group 1: {NAME}

	Description as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
--	---------------------------------------	---

<p>Theoretical basis</p>	<p>Promoting adherence within a tailored approach is a key requirement. Following the development of various chronic disease self-management (1) and case management (2) approaches for chronic conditions in general, De Geest et al. (3) went one step further and advanced the concept of chronic illness management for transplant recipients. To date, only a small number of structured programs for RTR have been described, mainly focused on self-management (4–7). Case management solves complex, intrapersonal, interpersonal, and environmental concerns. According to criteria set out by Klie (8), case management is advisable in the first year posttransplant, involving various sectors and healthcare providers, and demanding high standards of care continuity and patient participation. Advanced levels of patient self-responsibility, self-care, and self-management are required, but it is recognized that this may not be achievable for RTRs. Dew et al. detected a high prevalence of nonadherence (35.6%) in this setting (9), and De Geest et al. (10) observed that 16–36% of graft losses are associated with nonadherence, a finding confirmed elsewhere (11–14).</p> <p>The benefit of telemedicine for delivering effective care coordination in chronic disease conditions has been confirmed in settings such as cardiac insufficiency.</p> <p>Video technology is efficient. Evidence for remote telemonitoring with no human involvement is scarce and, instead, the combination of both remote and personal contact is likely to ensure earlier treatment in response to deterioration (15–18).</p>	<p>Artikel s. 1594-1595</p>
--------------------------	--	-----------------------------

Description (include sufficient detail for replication, e.g. content, dose, components, details if an adverse event occurs)	<p>Arm 1: 23 patients (Interventiongroup) with telemedically supported aftercare (case management) in the first year after renal transplantation additionally to standard of care. Daily data-entry in a defined questionnaire via remote monitoring. Remote monitoring and real-time video-conferences as a support for the patients in case of critical entries and when they are feeling insecure with daily life management.</p> <p>Arm 2: 23 patients (standard of care group) with routine evidence-based aftercare in the first year after renal transplantation</p>	
Duration of treatment period	1 year	
Timing (e.g. frequency, duration of each episode)	daglig	Artikkel s. 1596
Delivery (e.g. mechanism, medium, intensity, fidelity)	Video, tlf, SMS	-“-
Providers (e.g. no., profession, training, ethnicity etc. if relevant)	2 senior transplant physicians (STP) 1 transplant nurse case manager (TNCM)	-“-
Blinding of participants, carers and personnel (in the case of cluster trials, note whether participants or outcome assessors were aware of the trial)	Åpen studie	-“-
Co-interventions (including number of participants for each cointervention)		
Resource requirements (e.g. staff numbers, cold chain, equipment)	<p>Resipientene:</p> <p>1 internal server provision (TNCM) including 1 security token (TNCM) 1 laptop & 1 mobile phone (TNCM) Touchscreen terminals (STP, participants) including software licenses</p>	-“-

Integrity of delivery	Sikker internettlinje	-“-
Compliance		

Data and analysis

Copy and paste the appropriate table for each outcome.

Outcome {NAME}

	Description as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table /other)
Comparison		
Outcome (Include definition of outcome as provided in report)	<p>Primary Outcome:</p> <p>Unplanned inpatient hospitalization (unplanned admission rate) at 3,6, 12 months after transplantation</p> <p>Secondary Outcome:</p> <p>Unplanned prolonged inpatient hospitalization (length of unplanned stay),</p> <p>Rate of acute rejection,</p> <p>Sum of days until acute rejection therapy initiation,</p> <p>Maintenance of transplant function,</p> <p>Ambulatory care visits,</p> <p>Immunosuppressive regime adherence,</p> <p>Quality of life,</p> <p>Return to employment</p>	

<p>Outcome measurement <i>(Provide information about instruments and scales used to measure the outcome and who measured the outcome and if they were blinded to intervention)</i></p>	<p>Primærutfall: målt med sum av alle ø-hjelp innleggelser</p> <p>Skundærutfall: sum av dager ø-hj. Innleggelser sum av ø-hjelp kostnader relater til DRG I Tyskland</p> <p>Antall biopsiverifiserte reaksjoner Sum av dager før kreatininstigning til biopsibekreftet reaksjon og glukokortikoid ble startet ifølge journal</p> <p>GFR</p> <p>Sum av poliklinisk og fastlegebesøk</p> <p>BAASIS</p> <p>Kollateral rapport (CAS) (lege, spl)</p> <p>Samsvar med takrolimus referansenivå</p> <p>Fragebogen Alltagsleben (ALL)</p> <p>End-Stage Renal Disease Symptom Checklist-Transplantation Module (ESRD-SCL)</p> <p>Brief Symptom Inventory 18 (BSI-18)</p> <p>Close-ended question about working time percentage</p>	
<p>Time points measured and reported</p>	<p>0,3,6,12mnd</p>	
<p>Person measuring/ reporting</p>	<p>Medical staff, Forfatterne og selvrapporing</p>	<p>Artikkel s. 1597</p>
<p>Unit of analysis <i>(by individuals, cluster/ groups or body parts). For cluster trials, were any clusters or participants analysed in a different group to which they were assigned?</i></p>		

Statistical methods used and appropriateness of these (e.g. I.T.T., adjustment for correlation, imputation, sensitivity analyses, test for carryover in crossover trials)	Intention to treat.							
DICHOTOMOUS (Delete as appropriate)								
Results <i>(Add rows and cells in accordance with the results reported, e.g. for each time point or subgroup)</i>	Intervention			Comparison				
	No. with event	Total in group		No. with event	Total in group			
CONTINUOUS/ OTHER (Delete as appropriate)								
Scales: upper and lower limits <i>(indicate whether high or low score is good)</i>								
Is outcome/tool validated? <i>(include reference for validation if provided)</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	Yes	No	Unclear					
Post-intervention, change from baseline or both?								
Results for adherence	Intervention			Comparison				
	Mean (or other result, specify)	SE (or other variance, specify)	No. participants	Mean (or other result, specify)	SE (or other variance, specify)	No. participants		
	17,4%			56,5%				
BAASIS non-adherent (?)								
CAS T4	100 %			93%				
Takrolimus ref.								

Other outcome information		
Any other results reported (e.g. mean difference, odds ratio, risk difference, CI or P value)		
Reanalysis required? (specify, e.g. correlation adjustment)	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Reanalysis possible?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Unclear	
Reanalysed results		

Other information

	Description as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Other outcomes included in the trial but not relevant for the review ¹	kostnader	
Economic information (i.e. intervention cost, changes in other costs as result of intervention)		
Key conclusions of study authors		
References to other relevant studies	Se linker øverst	
Correspondence required for further study information (from whom, what and when)		

1. This information is useful as it can help determine if other outcomes have been measured but not reported for outcomes that are related, for example progression free survival/ overall survival, hospital admission/length of stay, subdomains of QoL instruments etc.

Sources:

Cochrane Glossary. Available from <https://community.cochrane.org/glossary>.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Vedlegg 3.

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details	Exploratory Analysis of the Impact of an mHealth Medication Adherence Intervention on Tacrolimus Trough Concentration	
Reference	Variability: Post Hoc Results of a Randomized Controlled Trial https://doi.org/10.1177%2F1060028020931806 Protokoll: https://doi.org/10.2196/13351	
Study design	<input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial <input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial <input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as		
Experimental:	Intervensjonsgruppe (IG) (SMASK)	Comparator: Kontrollgruppe (KG)
Specify which outcome is being assessed for risk of bias	Variasjon i takrolimusnivå som surrogatmål for adherence	
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Figur 2. I artikkelen	

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	<p><u>Ja</u>, forsøkspersonene ble rekruttert og tilfeldig tildelt til intervensjon eller kontrollarm av en statistiker (som ikke var involvert i rekruttering eller datainnsamling) ved å bruke en datamaskingenerert tilfeldig sekvens (protokoll s. 3).</p> <p><u>Ja</u>. Hver sekvens var skjult i konvolutt som ble åpnet av studiekoordinatoren da deltageren ble randomisert (protokoll s. 10).</p>	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	<u>Antagelig nei</u> . Kontrollgruppa hadde litt lavere inntekt og hadde noen flere (4 stk) som hadde blitt transplantert med både nyre og pankreas, antagelig skjedd tilfeldig. Se også punkt 2.4.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement	<u>Lav</u> .	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Ja, de fikk utdelt BT- apparat og smarttelefoner til de som trengte det.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Nei. Forskerne som vurderte utfallene, samt legene som behandlet pasientene var blindet gjennom hele studien (protokoll s. 10).	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Antagelig nei selv om det ble inkludert resipienter som hadde mottatt kombinert nyre og pankreastransplantasjon (SPK), mens protokollen hadde single nyretransplantasjon som inklusjonskriterium, s. 4 i protokoll. Se punkt 2.4	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Antagelig nei. Forfatteren hevder dette (s. 1191) siden pasientene bruker et likt immundepende regime i delstaten South Carolina for både singel ptx og SPK. I Norge legges pankreasresipienter på et litt høyere referansenivå for takrolimus, men når det er variasjonskoeffisienten som måles spiller det vel egentlig ingen rolle.	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Antagelig ja, protokollen beskriver «intention to treat» analyse med alle de randomiserte deltakerne i sine grupper protokoll s. 10. Det skrives ikke tydelig frem at det ble gjort i artikkelen, men det er vanskelig å bedømme det annerledes når flytskjemaet i artikkelen leses.	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Lav	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Antagelig ja. 71 av 82 fullførte 6 måneder i selve studien, mens blodprøveverdiene til alle de randomiserte var tilgjengelige etter 12 måneder noe utfallet i denne artikkelen rapporterer om.	Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Lav	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Nei. Blodprøver for å måle innholdet av medikament og elektroniske registreringer for når pasientene tok ut medisinene.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Nei.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Nei. Både forskerassistentene og lege var blindet gjennom hele studien, protokoll side 4 og side 10.	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Lav	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Ja. Protokollen beskriver analysene s. 8 og 9.	Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Nei, alle målepunktene er vist.	Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Antagelig ikke. Rapporten beskriver resultatene i blodverdiene og registreringene fra dosettene til deltakerne.	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Lav	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement	Lav	Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Et lite tankekors at det var såpass mange flere med diabeteshistorie i kontrollgruppa, fordi langtkommen diabetes gir blodtrykksutfordringer. Det var imidlertid ikke et resultat som denne oversikten ser nærmere på.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

