

Fiorenzo Santoleri

Segretario Regionale SIFO Abruzzo – Molise; Componente ASC Farmacoutilizzazione

Tecnologie a supporto dell'aderenza: panoramica e opportunità per il paziente ed il farmacista

Misurare e monitorare accuratamente l'aderenza ai farmaci è fondamentale nella pratica clinica e negli ambienti di ricerca ma continua a essere un compito impegnativo a livello globale.¹ Benché lo sviluppo degli studi di farmacoutilizzazione abbia consentito il perfezionamento delle metodiche di analisi, la misurazione accurata dell'aderenza resta un problema ancora oggetto di discussione e approfondimento tanto da portare a fine 2021 la pubblicazione dell'articolo "Medication adherence: still a problem" sull'editoriale dell'International Journal of Pharmacy Practice nel quale gli autori dichiarano che "La misurazione accurata dell'aderenza ai farmaci rimane il Santo Graal"² sottolineando così la difficoltà relativa alla metodica di analisi.

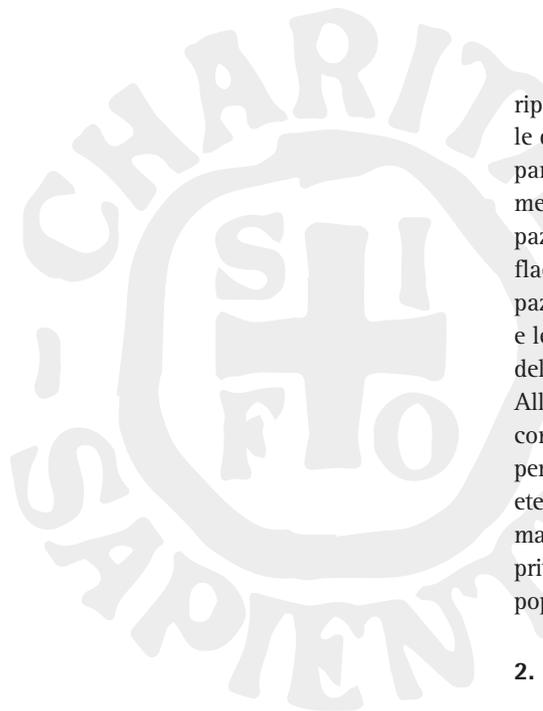
Oggi la tecnologia offre maggiori possibilità per perfezionare i metodi di misurazione dell'aderenza. Scopo di questo articolo è descrivere le caratteristiche delle tecnologie oggi disponibili evidenziandone i limiti e le opportunità per i pazienti ed i farmacisti.

1. PORTAPILLOLE ELETTRONICI

Costituito da un flacone per pillole di dimensioni standard e da un tappo elettronico contenente un microchip in grado di registrare data e ora una volta rimosso il tappo durante l'apertura. Il trasferimento dei dati di aderenza dipende dalla versione del dispositivo elettronico installato nel flacone porta pillole. Alcune vecchie versioni del Medication Events Monitoring System (MEMS) spesso richiedono il download manuale dei dati di aderenza al farmaco memorizzati dal cappuccio MEMS nel software MEMS tramite un piccolo dispositivo di lettura.³ Alcune versioni più recenti, come i dispositivi GlowCap e AdhereTech (Figura 1), possiedono la capacità di trasmettere in modalità wireless i dati, offrendo opportunità per valutare e monitorare l'aderenza in tempo reale.⁴ Inoltre, è comunemente



Figura 1. Contenitori per pillole elettronici



riportato che tale tecnologia presenta ulteriori vantaggi tra cui il design discreto, le dimensioni ridotte,⁵ la capacità di monitoraggio oggettivo e l'accettazione da parte dei pazienti.^{4,6} Tuttavia, poiché il design del flacone per pillole è in grado di memorizzare solo 1 tipo di farmaco alla volta, questi dispositivi non sono adatti a pazienti con regimi di somministrazione multifarmaco.⁷ Infine, poiché l'apertura del flacone della pillola viene utilizzata come misura proxy per l'aderenza, le azioni del paziente come la mancata ingestione dei farmaci prelevati, le aperture involontarie e le aperture del flacone per curiosità possono portare a stime imprecise dell'aderenza ai farmaci da parte del paziente.^{8,9}

Allo scopo di permettere il monitoraggio dell'aderenza su più farmaci assunti contemporaneamente esistono contenitori con più scompartimenti, ognuno per farmaco. Ovviamente la grandezza varia proporzionalmente al numero ed eterogeneità di compresse da contenere (Figura 2). Tuttavia, i dispositivi di dimensioni maggiori sono spesso descritti come invadenti e presentano maggiori rischi per la privacy dei pazienti, limitando così l'accettabilità del dispositivo soprattutto per le popolazioni di pazienti che non desiderano rivelare il proprio stato di salute.

2. BLISTER TECNOLOGICI



Figura 2. Contenitori settimanali o mensili plurifarmaco

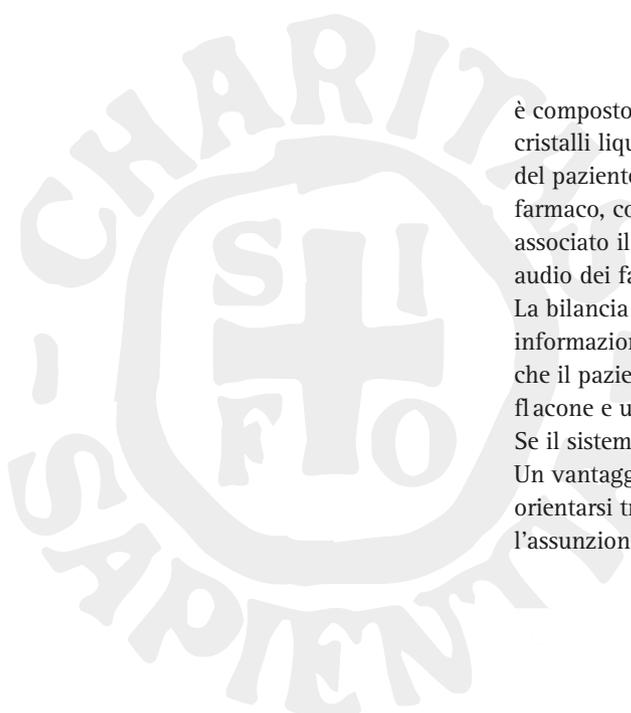
Una soluzione interessante è rappresentata dai blister tecnologici contenenti un filo conduttore collegato ad un microchip in grado di rilevare la rottura del blister e inviare un messaggio di avvenuta somministrazione.^{10,11} La rimozione del farmaco dal blister crea un'interruzione nel circuito, creato dal filo conduttore, ed è registrata dal microchip con un contrassegno di data e ora. I dati sull'aderenza ai farmaci del paziente sono trasmessi in modalità wireless ai server centrali e sono spesso accessibili agli operatori sanitari, consentendo il monitoraggio in tempo reale.¹² Questo sistema permette di limitare i problemi legati ad aperture dovute alla curiosità come nel caso dei portablister.¹³

3. SENSORI INGERIBILI

I sensori ingeribili, altrimenti noti come pillole digitali¹⁴ o monitoraggio digitale dell'ingestione, sono costituiti da un sistema tecnologico che include microsensori, un monitor esterno adesivo indossato sull'addome e un'applicazione mobile. I sensori ingeribili sono incapsulati con il farmaco e ingeriti nel corpo, dove i fluidi gastrici dello stomaco dissolvono la capsula contenente il farmaco e il sensore. L'attivazione del sensore al contatto con il fluido gastrico trasmette un segnale al monitor esterno. L'informazione è trasferita ad un'applicazione mobile che registra la data e l'ora dell'evento, insieme ad altre misure fisiologiche (ad es. battito cardiaco). Questi sistemi tecnologici possiedono il vantaggio dell'osservazione diretta dell'ingestione di farmaci,¹⁵ in quanto permettono un monitoraggio in tempo reale. Identificando direttamente i singoli eventi di assunzione, queste tecnologie possono rilevare più eventi di ingestione in un dato momento, migliorando così l'accuratezza della misurazione.¹⁶ L'accuratezza del rilevamento degli eventi è elevata, con tassi dal 95% al 99,1% osservati sperimentalmente.¹⁷ Tuttavia, l'ingestione del sensore potrebbe rappresentare un rischio per la salute e la sicurezza dei pazienti. Tale tecnologia presenta senza dubbio costi elevati.

4. SISTEMI ELETTRONICI DI GESTIONE DEI FARMACI (EMMS, ELECTRONIC MEDICATION MANAGEMENT SYSTEM)

Il sistema di intelligenza per l'aderenza ai farmaci basato su RFID (Radio-Frequency Identification (RFID)-based Medication Adherence Intelligence System, RMAIS)



è composto da un lettore RFID, una bilancia, un microcontrollore, un display a cristalli liquidi e una piattaforma di rotazione motorizzata.¹⁸ I flaconi delle pillole del paziente sono etichettati con un tag RFID che memorizza le informazioni sul farmaco, come il nome del farmaco e la dose appropriata. Ad ogni farmaco è associato il tempo di somministrazione cosicché l'RMAIS genera un promemoria audio dei farmaci e ruota il corretto flacone della pillola davanti al paziente. La bilancia sotto la piattaforma di rotazione pesa il flacone della pillola e le informazioni sul farmaco vengono visualizzate utilizzando un lettore RFID. Dopo che il paziente ha rimosso il farmaco dal flacone, la bilancia misura il peso del flacone e utilizza la differenza di peso per determinare il numero di dosi prelevate. Se il sistema rileva eventi di non aderenza, viene avvisato un operatore sanitario. Un vantaggio di questo sistema è che fornisce un aiuto ai pazienti che devono orientarsi tra regimi complessi di assunzione fornendo una guida al paziente per l'assunzione del farmaco corretto.

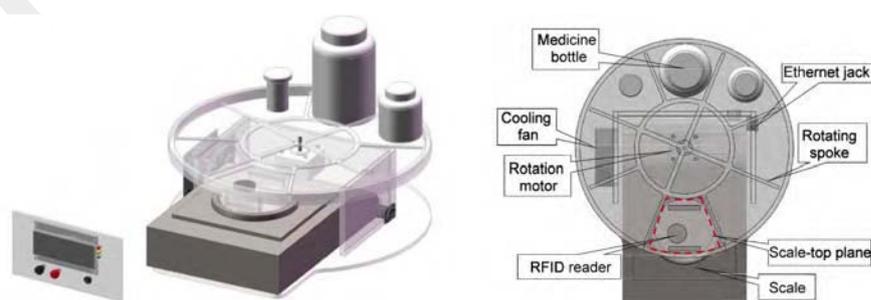


Figura 3. RMAIS

ReX è un dispositivo composto da un'unità di erogazione di farmaci riutilizzabile, un dispenser monouso, un'applicazione mobile e un sistema cloud di analisi dei dati.¹⁹ Il farmaco è conservato all'interno del dispositivo e può essere rilasciato solo al momento opportuno, alla dose corretta e direttamente nella bocca del paziente. L'app trasferisce i dati sull'aderenza al farmaco dall'unità di erogazione del farmaco al sistema cloud, che è accessibile agli operatori sanitari, consentendo il monitoraggio in tempo reale dell'aderenza al farmaco. Un vantaggio del dispositivo è il meccanismo di erogazione che impedisce l'erogazione di dose in più di farmaco e la somministrazione di farmaci a intervalli di tempo errati.

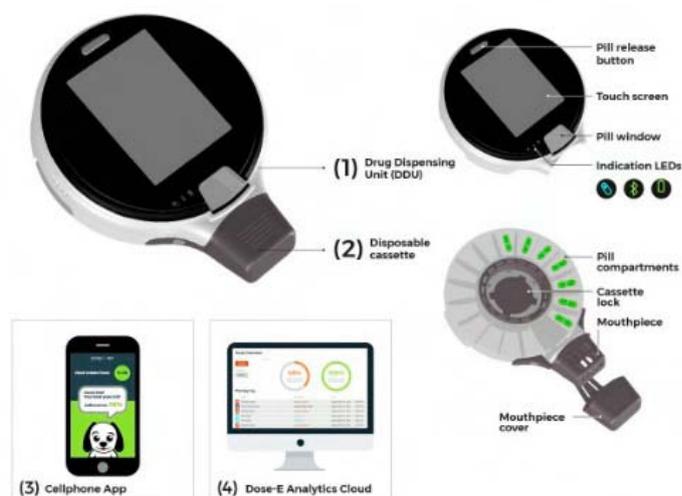
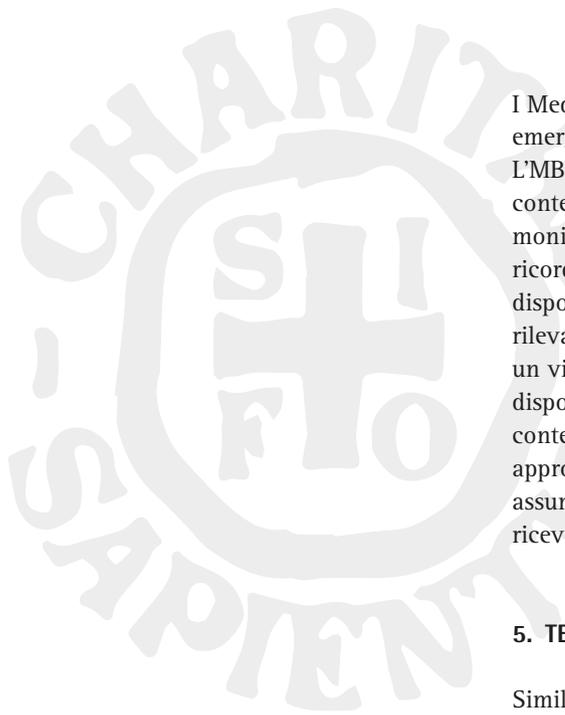


Figura 4. ReX



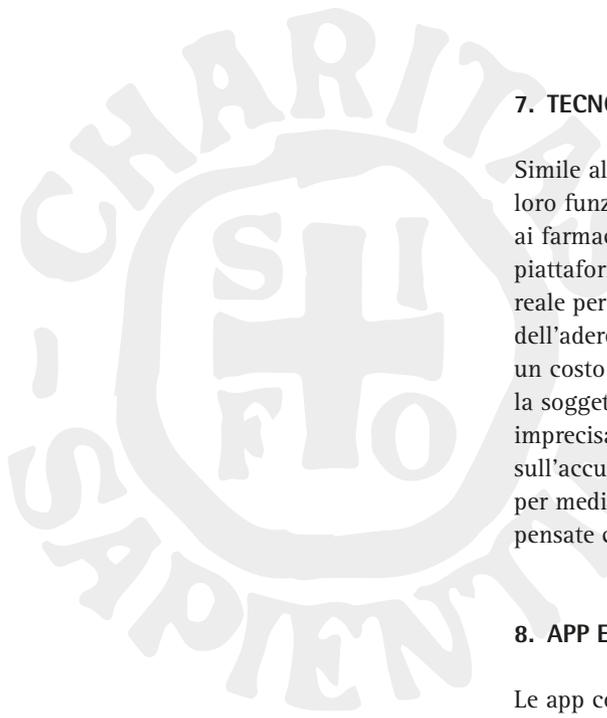
I Medication Behavior Monitoring System (MBMS) utilizzano nuove tecnologie emergenti come Internet of Things, deep learning e intelligenza artificiale. L'MBMS combina le tre categorie di tecnologie di monitoraggio dell'aderenza: contenitori di farmaci elettronici, sensori di movimento e tecnologia di monitoraggio basata su video. Il dispositivo utilizza un allarme impostato per ricordare ai pazienti di assumere i farmaci. Quando il paziente si avvicina al dispositivo, i sensori di movimento posizionati intorno alla casa del paziente rilevano il movimento e segnalano al dispositivo MBMS di iniziare a registrare un video del "comportamento farmacologico" del paziente. Una volta che il dispositivo riconosce l'atto del paziente di alzare un braccio per bere acqua, il contenitore che immagazzina il farmaco rilascia la compressa nella quantità appropriata su una piattaforma con una bilancia. L'MBMS determina se il paziente assume il farmaco dispensato in base alla differenza di peso. Gli operatori sanitari ricevono rapporti di aderenza settimanali dall'MBMS.

5. TECNOLOGIA DI MONITORAGGIO BASATA SU VIDEO

Simile al Directly Observed Therapy (DOT), in cui i pazienti assumono i loro farmaci in presenza di un operatore sanitario, la maggior parte delle tecnologie di monitoraggio dell'aderenza basate su video utilizzano videocamere per consentire ai pazienti di registrare automaticamente i video della somministrazione di farmaci per l'analisi retrospettiva da parte degli operatori sanitari.²⁰ I pazienti ingeriscono i loro farmaci durante una videochiamata sincrona con il loro operatore sanitario o caricano un video asincrono che l'operatore sanitario può rivedere.²¹ Il monitoraggio in tempo reale dell'aderenza ai farmaci è facilitato dall'uso diretto e continuo dell'osservazione dell'avvenuta somministrazione da parte degli operatori sanitari. Un ulteriore vantaggio del VDOT è che, rispetto al DOT, è considerato più flessibile, più economico e meno invadente per operatori sanitari e pazienti. Le limitazioni dei VDOT sono difficoltà tecniche, come una scarsa qualità video, problemi nel caricamento di video e complicazioni con i dispositivi della videocamera. Esiste anche il rischio potenziale che i pazienti dimentichino di auto-registrarsi mentre ingeriscono i loro farmaci, il che può portare a segnalazioni imprecise di aderenza al farmaco.²²

6. TECNOLOGIA DEI SENSORI DI MOVIMENTO

Attualmente, le tecnologie che si basano sui sensori di movimento per il monitoraggio dell'aderenza ai farmaci sono ancora in fase di sviluppo. Questi dispositivi sono indossati al polso come un orologio.²³ I dispositivi indossati al polso sono accelerometri triassiali che identificavano i movimenti di somministrazione dei farmaci dei pazienti. I dati sull'aderenza ai farmaci dei pazienti sono archiviati e caricati in tempo reale su un database consultabile dagli operatori sanitari. Wang et al hanno riportato un tasso di rilevamento degli eventi di ingestione corretto dell'84,17%.²⁴ Poiché l'atto della somministrazione di farmaci è molto simile ad altre azioni quotidiane come mangiare, bere o pulirsi la bocca, l'accuratezza di questi sistemi tecnologici è attualmente limitata. Nonostante queste limitazioni, le tecnologie dei sensori di movimento presentano i vantaggi di essere metodi non invasivi per il monitoraggio dell'aderenza ai farmaci.



7. TECNOLOGIA DI AUTOVALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Simile all'EMMS, le tecnologie di autovalutazione del paziente variano nelle loro funzionalità specifiche, ma raccolgono tutte dati soggettivi sull'aderenza ai farmaci interagendo con il paziente tramite telefonate,²⁵ diari digitali,²⁶ piattaforme web²⁷ e app mobili.²⁸ L'aderenza del paziente è disponibile in tempo reale per la maggior parte dei dispositivi. Rispetto alle tecnologie di monitoraggio dell'aderenza oggettiva, le tecnologie di autovalutazione del paziente hanno un costo inferiore e sono meno impattanti sul paziente. Tuttavia, considerata la soggettività di questa metodica, esiste un alto potenziale per la segnalazione imprecisa dell'aderenza al farmaco da parte dei pazienti, con un impatto negativo sull'accuratezza del dato. In Italia le app disponibili sono PILL PRO.²⁹ Promemoria per medicine,³⁰ Medicine promemoria³¹ tutte a totale gestione del paziente e pensate come diario di terapia e reminder.

8. APP E SOFTWARE LINKATO

Le app collegate ad un software hanno, a differenza delle precedenti, la possibilità di interagire in maniera diretta con il personale sanitario. In Italia esistono carepy³² e pharmadd.³³ La prima è sviluppata per le farmacie territoriali e mette in comunicazione pazienti e farmacisti ma offre anche servizi a medici ed infermieri. Il pharmadd è invece sviluppato da farmacisti ospedalieri. Tale app è disponibile su tutti gli store ed è certificata dall'agenzia italiana per il digitale (AGID).³⁴ L'app è collegata direttamente ad un software (portale.pharmadd.it) dove sono registrati dal farmacista i dati relativi al paziente (codice fiscale) e al farmaco (tipologia, posologia e indicazione terapeutica). L'app una volta scaricata, per essere utilizzata in autonomia dal paziente, necessita dell'attivazione da parte del farmacista che, inserendo il farmaco e la posologia, crea il diario di terapia del paziente ed i relativi reminder inviati tramite notifica push sull'app. La presa in carico del paziente avviene con il collegamento della mail dell'assistito con quella del farmacista ospedaliero che potrà così inviare notifiche di promemoria per l'assunzione del farmaco. Il paziente, secondo le sue preferenze, potrà indicare, una volta assunto il farmaco, il proprio stato di benessere su una scala da 1 a 5 (Figura 5). In tal modo, sia il paziente che utilizza l'app che il farmacista che lo ha in carico tramite il software, avranno traccia del livello di aderenza.

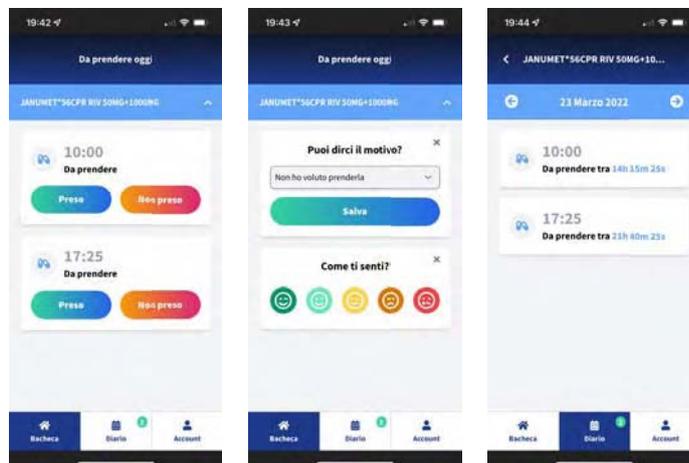


Figura 5. App "Pharmadd"

Tale sistema, che rientra nelle tecnologie di autovalutazione del paziente, ha il vantaggio di essere liberamente disponibile per il paziente, interfacciabile su ogni tipologia di farmaco e di monitorare più farmaci contemporaneamente. Il limite è rappresentato dall'attività che necessariamente deve essere fatta dal farmacista per la presa in carico del paziente e per l'attività di counselling.

Il collegamento dell'app ad un software permette, per i farmaci dispensati dallo stesso farmacista che utilizza il software e ne registra le dispensazioni, di avere a disposizione due metodiche di monitoraggio dell'aderenza, una diretta, derivante da ciò che viene riferito dal paziente e registrato nell'applicazione e l'altra, indiretta, dal metodo del pharmacy refill che calcola l'aderenza basandosi sul dispensato e prescritto, aderenza reale e aderenza teorica (Figura 6).

LIMITI DELLE TECNOLOGIE PROPOSTE

Come descritto in precedenza le tecnologie a supporto del calcolo dell'aderenza sono molteplici ma non di facile uso e applicabili su un numero elevato di soggetti. I porta pillole, ad esempio, necessitano di un confezionamento successivo a quello fornito dall'industria quindi non possono essere proposte su larga scala. Inoltre, il riconfezionamento con un packaging diverso da quello a cui è abituato il paziente potrebbe influenzarne le abitudini sia in positivo che in negativo. Altro aspetto da considerare è rappresentato dal costo elevato dei contenitori che non sempre è sostenibile da parte del paziente ed è quindi indispensabile creare progetti sponsorizzati e condivisi. Ciò ne limita quindi l'uso solo all'interno di sperimentazioni o singole classe di farmaci. I blister

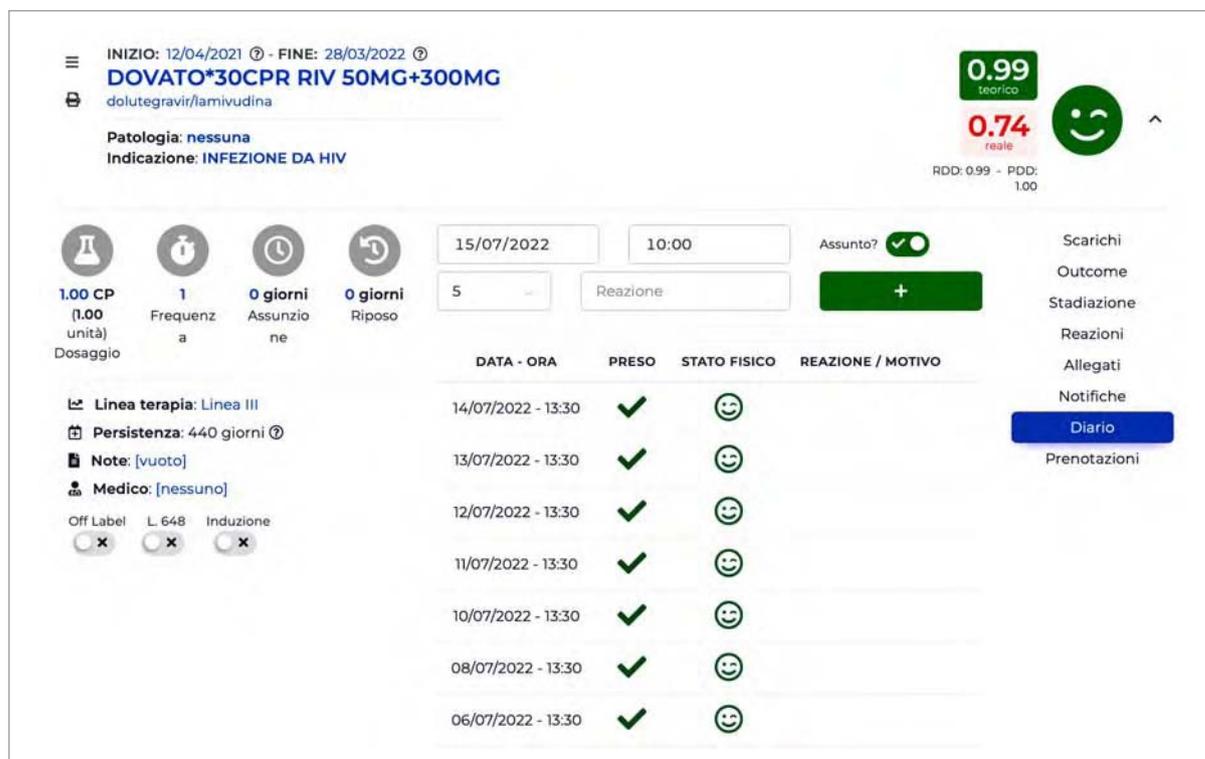
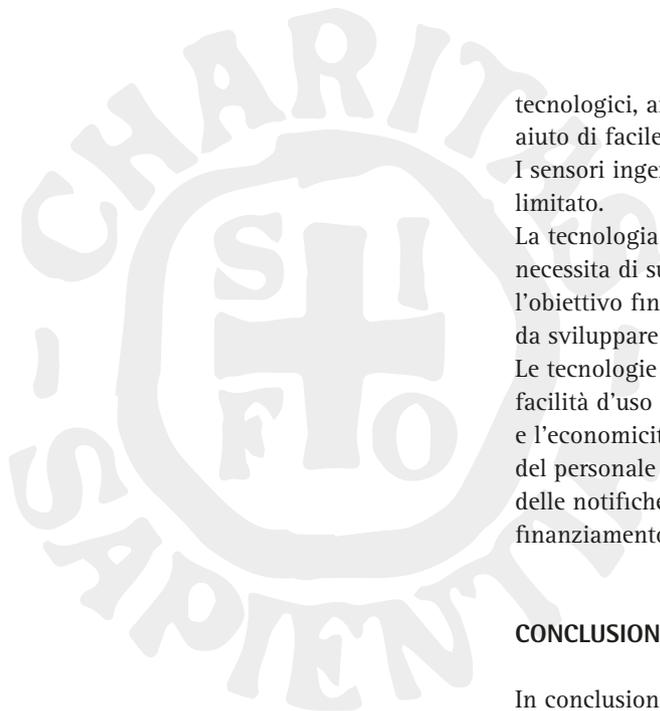


Figura 6. Schermata ad uso del farmacista con dato di ritorno del paziente e calcolo dell'aderenza.



tecnologici, analogamente a quelli intelligenti, potrebbero rappresentare un valido aiuto di facile attuazione ed estensibile su larga scala.

I sensori ingeribili sono troppo impattanti per il paziente quindi anch'essi di uso limitato.

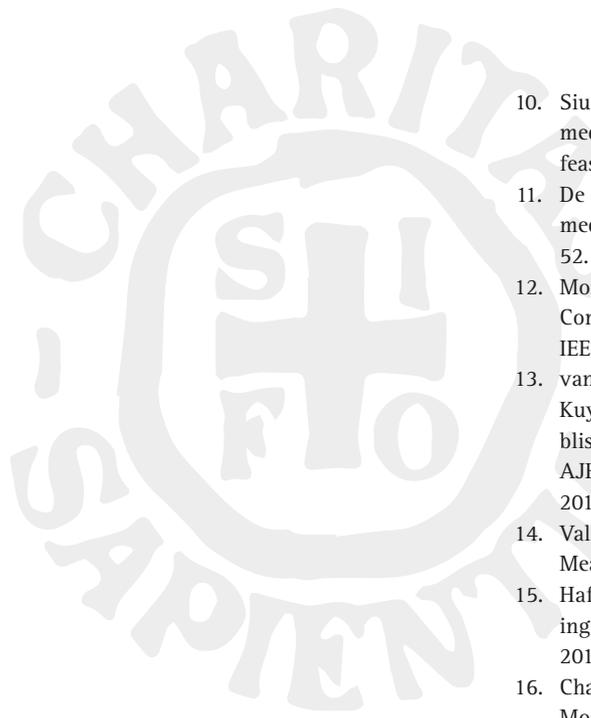
La tecnologia basata su RFID è sicuramente di valido aiuto per il paziente ma necessita di supporti dedicati, talvolta di difficile gestione che ne limitano l'obiettivo finale. La tecnologia basata sull'intelligenza artificiale è ancora tutta da sviluppare e perfezionare così come quella basata sui sensori di movimento. Le tecnologie legate all'autovalutazione sono il giusto compromesso tra la facilità d'uso da parte del paziente, la possibilità di utilizzarli su larga scala e l'economicità. Queste però necessitano di una forte motivazione da parte del personale sanitario che deve sensibilizzare l'uso appropriato e costante delle notifiche. Inoltre, non essendo gratuite, anch'esse necessitano di fonti di finanziamento esterne.

CONCLUSIONI

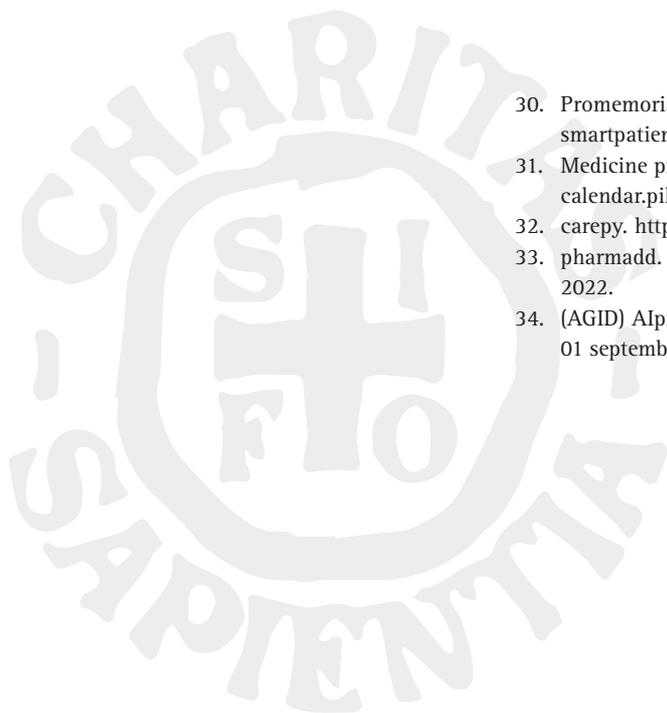
In conclusione, qualsiasi siano le tecnologie utilizzate, il monitoraggio dell'aderenza è subordinato alle singole iniziative e limitato a progetti ad hoc e finanziamenti esterni. Al fine di incentivare gli studi sull'aderenza bisognerebbe istituzionalizzarla così da trasformarla in un obiettivo condiviso con risorse dedicate. Nel frattempo noi farmacisti ospedalieri abbiamo il dovere di mantenere alta l'attenzione su un tema di importanza globale che rappresenta un'opportunità per tutti, farmacisti, pazienti e sistema sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. Electronic measurement of medication adherence. *West J Nurs Res* 2015;37(1):28-49.
2. Jose J, Bond C. Medication Adherence: still a problem. *Int J Pharm Pract* 2021;29(2):93-5.
3. Davis A, Sarsembayeva L, Gulyaev V, et al. If You Build It, Will They Use It? Preferences for Antiretroviral Therapy (ART) Adherence Monitoring Among People Who Inject Drugs (PWID) in Kazakhstan. *AIDS Behav* 2019;23(12):3294-05.
4. Zijp TR, Touw DJ, van Boven JFM. User Acceptability and Technical Robustness Evaluation of a Novel Smart Pill Bottle Prototype Designed to Support Medication Adherence. *Patient preference and adherence* 2020;14:625-34.
5. Robiner WN, Flaherty N, Fossum TA, Nevins TE. Desirability and feasibility of wireless electronic monitoring of medications in clinical trials. *Translational behavioral medicine* 2015;5(3):285-29.
6. Garrison LE, Haberer JE. Technological methods to measure adherence to antiretroviral therapy and preexposure prophylaxis. *Curr Opin HIV AIDS* 2017;12(5):467-74.
7. Cho H, Flynn G, Saylor M, Gradilla M, Schnall R. Use of the FITT framework to understand patients' experiences using a real-time medication monitoring pill bottle linked to a mobile-based HIV self-management app: A qualitative study. *Int J Med Inform* 2019;131:103949.
8. Walter T, Wang L, Chuk K, Ng P, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Assessing adherence to oral chemotherapy using different measurement methods: Lessons learned from capecitabine. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2014;20(4):249-56.
9. De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S, Vanhaecke J, Dobbels F. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)* 2010;10(3):1652-60.



10. Siu HY, Mangin D, Howard M, Price D, Chan D. Developing and testing an electronic medication administration monitoring device for community dwelling seniors: a feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 2017;3:5.
11. De Bleser L, Vincke B, Dobbels F, et al. A new electronic monitoring device to measure medication adherence: usability of the Helping Hand. *Sensors (Basel)* 2010;10(3):1535-52.
12. Morak J, Schwarz M, Hayn D, Schreier G. Feasibility of mHealth and Near Field Communication technology based medication adherence monitoring. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2012;2012:272-5.
13. van Onzenoort HA, Neef C, Verberk WW, van Iperen HP, de Leeuw PW, van der Kuy PH. Determining the feasibility of objective adherence measurement with blister packaging smart technology. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2012;69(10):872-9.
14. Vallejos X, Wu C. Digital Medicine: Innovative Drug-Device Combination as New Measure of Medication Adherence. *J Pharm Technol* 2017;33(4):137-9.
15. Hafezi H, Robertson TL, Moon GD, Au-Yeung KY, Zdeblick MJ, Savage GM. An ingestible sensor for measuring medication adherence. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62(1):99-109.
16. Chai PR, Rosen RK, Boyer EW. Ingestible Biosensors for Real-Time Medical Adherence Monitoring: MyTMed. *Proc Annu Hawaii Int Conf Syst Sci* 2016;2016:3416-23.
17. Chai PR, Carreiro S, Innes BJ, et al. Digital Pills to Measure Opioid Ingestion Patterns in Emergency Department Patients With Acute Fracture Pain: A Pilot Study. *Journal of Medical Internet research* 2017;19(1):e19.
18. McCall C, Maynes B, Zou CC, Zhang NJ. RMAIS: RFID-based medication Adherence Intelligence System. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:3768-71.
19. Shtrichman R, Conrad S, Schimo K, et al. Use of a Digital Medication Management System for Effective Assessment and Enhancement of Patient Adherence to Therapy (ReX): Feasibility Study. *JMIR Hum Factors* 2018;5(4):e10128.
20. Bilodeau GA, Ammouri S. Monitoring of medication intake using a camera system. *J Med Syst* 2011;35(3):377-89.
21. Shields MD, F AL, Rivey MP, McElnay JC. Mobile direct observation of therapy (MDOT) - A rapid systematic review and pilot study in children with asthma. *PloS One* 2018;13(2):e0190031.
22. DiStefano MJ, Schmidt H. mHealth for Tuberculosis Treatment Adherence: A Framework to Guide Ethical Planning, Implementation, and Evaluation. *Glob Health Sci Pract* 2016;4(2):211-21.
23. Fozoonmayeh D, Le HV, Wittfoth E, et al. A Scalable Smartwatch-Based Medication Intake Detection System Using Distributed Machine Learning. *J Med Syst* 2020;44(4):76.
24. Rui W, Sitova Z, Xiaoqing J, et al. Automatic identification of solid-phase medication intake using wireless wearable accelerometers. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2014;2014:4168-71.
25. Mulvaney SA, Ho YX, Cala CM, et al. Assessing adolescent asthma symptoms and adherence using mobile phones. *Journal of Medical Internet Research* 2013;15(7):e141.
26. Khurana L, Durand EM, Gary ST, et al. Subjects with osteoarthritis can easily use a handheld touch screen electronic device to report medication use: qualitative results from a usability study. *Patient preference and adherence* 2016;10:2171-9.
27. Marquez Fossier S, Mahmoud N, Habib B, et al. Smart about medications (SAM): a digital solution to enhance medication management following hospital discharge. *JAMIA Open* 2021;4(2):00ab037.
28. Bartlett Ellis RJ, Hill JH, Kerley KD, Sinha A, Ganci A, Russell CL. The Feasibility of a Using a Smart Button Mobile Health System to Self-Track Medication Adherence and Deliver Tailored Short Message Service Text Message Feedback. *JMIR Form Res* 2019;3(2):e13558.
29. PILL PRO. <https://www.alcuoredelladerenza.it/pillole-di-conoscenza/app-pill-pro/>. Accessed 17 July 2022, 2022.



30. Promemoria per Medicine. <https://play.google.com/store/apps/details?id=eu.smartpatient.mytherapy&hl=it&gl=US>. Accessed 17 July 2022.
31. Medicine promemoria. <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.devsoldiers.calendar.pills.limit&hl=it&gl=US>. Accessed 17 July 2022.
32. carepy. <https://www.carepy.com>. Accessed 17 July 2022.
33. pharmadd. <https://apps.apple.com/it/app/pharmadd/id1256368749>. Accessed 17 July 2022.
34. (AGID) AlpiD. <https://catalogocloud.agid.gov.it/service/1869>. Published 2021. Updated 01 september 2021. Accessed 17 July 2022, 2022.