

Il contributo della digital health al miglioramento dell'aderenza individuale e di popolazione

EUGENIO SANTORO¹

¹Laboratorio di Informatica Medica, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.

Pervenuto su invito il 26 aprile 2021.

Riassunto. Dai classici sistemi di alert basati su applicazioni o text messages ai MEMS (Medication Event Monitoring System), fino ad arrivare ai sistemi tecnologicamente all'avanguardia come le cosiddette "pillole intelligenti", e quelle stampate con la tecnologia 3D contenenti sensori in grado di regolare il rilascio graduale del principio attivo in base alla situazione del paziente, l'articolo propone una breve rassegna sulle esperienze di applicazione della digital health per il miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico.

The concrete contribution of digital health to improving individual and population adherence.

Summary. From traditional alert systems based on applications or text messages to MEMS (Medication Event Monitoring System), up to technologically advanced systems such as the so-called "smart pills", and those printed with 3D technology containing sensors capable of regulating the gradual release of the active substance based on the patient's health, the article offers a brief review of the experiences of applying digital health to improve adherence to drug treatment.

Introduzione

Di digital health si è cominciato a parlare molto negli ultimi anni: negli ultimi due sono nate ben tre riviste - *The Lancet Digital Health*, *Nature Digital Medicine*, *European Heart Journal - Digital Health* - specificatamente rivolte all'ambito della salute digitale a 360 gradi. Ma cosa si intende per salute digitale (o *digital health*)? E che relazione esiste con la medicina digitale (o *digital medicine*) o con le terapie digitali¹? Nella categoria "digital health" solitamente si fanno rientrare tutte quelle tecnologie, sistemi e piattaforme che coinvolgono i consumatori su fini connessi alla salute, sul cambiamento di stili di vita, sul benessere; catturano, archiviano o trasmettono dati sanitari e/o erogano o supportano servizi sanitari e operazioni cliniche. Si tratta di strumenti che generalmente non richiedono prove della loro efficacia. Gli strumenti di digital medicine, al contrario, sono software e/o hardware che misurano e/o intervengono direttamente sull'assistenza al paziente, per questo spesso sono basati su prove di efficacia. È il caso, per esempio, dei microinfusori o dei cosiddetti "pancreas artificiali", che determinano la quantità di insulina da infondere in un paziente sulla base del valore di glucosio registrato da un sensore, oppure degli orologi intelligenti capaci di identificare episodi di fibrillazione atriale. Infine, le terapie digitali (*digital therapeutics* o DTx) sono veri e propri interventi terapeutici (basati su software) per prevenire, gestire o trattare un disturbo medico o una malattia e richiedono prove di efficacia clinica sperimentali. Gli strumenti di digital health per favorire l'aderenza al trattamento si trovano a cavallo tra i primi due ambiti.

Dai MEMS (Medication Event Monitoring System) alle pillole intelligenti

Che la digital health usata per favorire il trattamento farmacologico sia un argomento di attualità lo dimostra uno studio dell'Istituto Mario Negri condotto sui referenti di circa 250 associazioni di pazienti ai quali è stato chiesto quali fossero le applicazioni maggiormente utilizzate tra gli iscritti delle associazioni da loro rappresentate². Come mostrato nella figura 1, il 45% ha risposto: "applicazioni per l'aderenza al trattamento". Nella stessa indagine è stato chiesto alle associazioni su quali aree e tipologie di applicazione avrebbero dovuto lavorare sviluppatori, decisori clinici e istituzioni. Ebbene, l'area dell'aderenza al trattamento si posiziona al secondo posto con il 72% di risposte, subito dopo le applicazioni di servizio, cioè quelle di telemedicina.

Non sono soltanto le applicazioni lo strumento digitale utilizzato per favorire l'aderenza al trattamento, anche se è quello più frequentemente impiegato; cominciano a essere utilizzati anche i sistemi tecnologicamente all'avanguardia come le cosiddette "pillole intelligenti": la prima è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2017³. Si tratta di una pillola che contiene un principio attivo, un antipsicotico, integrato in un sensore biocompatibile, costituito da rame, magnesio e silicio, che è in grado di generare un segnale elettrico nel momento in cui entra in contatto con i fluidi dello stomaco di chi la assume. I segnali elettrici vengono inviati a un cerotto che si trova sulla pelle del paziente che intercetta il segnale e lo invia a un'applicazione, per capire se il farmaco è stato assunto correttamente e definitivamente.

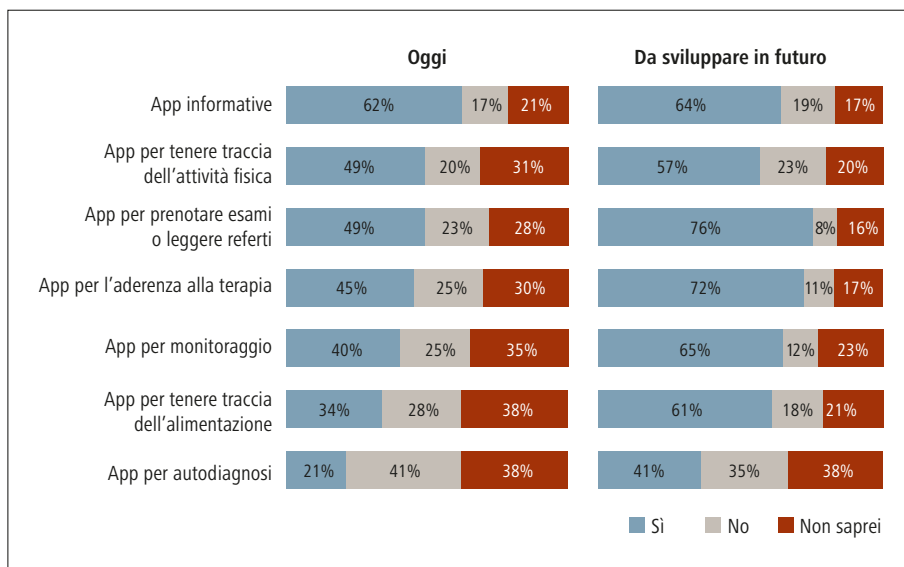


Figura 1. Utilizzo delle app per la salute tra le associazioni di pazienti.

Strumenti ancora più all'avanguardia sono pillole intelligenti stampate con la tecnologia 3D⁴ che contengono un sensore in grado di ancorarsi allo stomaco del paziente per circa un mese e di comunicare continuamente all'esterno permettendo di personalizzare il rilascio del farmaco in base alla situazione generale del paziente, quindi di poter decidere anche quale dose deve essere assunta in funzione del suo stato di salute. La pillola permane nello stomaco per circa un mese, al termine del quale si distrugge e viene eliminata attraverso il tratto digestivo.

Esistono poi altri strumenti che favoriscono l'aderenza al trattamento, soprattutto in ambito respiratorio; gli inalatori intelligenti sono stati uno dei primi strumenti per l'aderenza al trattamento a essere stati approvati dalla FDA nel 2012 per la gestione di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Si tratta di inalatori che contengono al proprio interno un sensore in grado di capire la quantità di farmaco che viene assunto e se viene assunto in modo corretto; nei mesi scorsi anche l'Unione Europea ha autorizzato la vendita di questa terapia⁵. Studi randomizzati dimostrano che l'impiego di tali strumenti ha effettivamente aumentato l'aderenza al trattamento rispetto all'inalatore tradizionale⁶.

Strumenti più tradizionali per favorire l'aderenza al trattamento sono i MEMS, sistemi che permettono, attraverso un sensore collegato all'interno di un tappo di una bottiglia che contiene le pillole, di registrare il giorno e l'ora in cui il tappo viene aperto, oltre ai classici sistemi di alert basati su applicazioni o text messages.

Aderenza e segnalazione di eventi avversi

Anche i pancreas artificiali possono essere in qualche modo identificati come strumenti di digital health che favoriscono l'aderenza al trattamento. Si tratta

di strumenti che consentono, attraverso sensori, di poter capire, a partire dai livelli di glucosio misurati, quanta dose di insulina deve essere inviata alla pompa e quindi erogata al paziente. Esistono anche sistemi che consentono di monitorare e segnalare eventi avversi legati a un trattamento. Uno studio, pubblicato sul *JAMA* nel 2019⁷, dimostra che un sistema di sorveglianza fornito a pazienti con tumore al polmone ha consentito loro di segnalare in modo tempestivo eventi avversi del chemioterapico che stavano assumendo. Il sistema era infatti in grado di allertare il medico oncologo che è così potuto intervenire nei casi di emergenza, quando questo era richiesto, oppure di gestire la situazione attraverso suggerimenti forniti dal software. Nella figura 2 si può osservare che la sopravvivenza a due anni del gruppo assegnato al braccio di digital health è stata più elevata, in maniera statisticamente significativa, rispetto al gruppo di controllo che invece utilizzava le modalità usuali.

Applicazioni e strumenti più avanzati fanno sempre più parte dei cosiddetti "Patient Support Programs", che non solo favoriscono l'aderenza al trattamento farmacologico del paziente, ma forniscono anche un insieme di strumenti, sempre digitali, che consentono una migliore gestione della patologia del paziente da remoto. Spesso vengono utilizzate anche tecniche di *gamification*, quindi videogiochi che hanno l'obiettivo di favorire l'engagement dei pazienti.

Dalla letteratura

Cosa dice la letteratura in proposito? Esistono numerosi studi pubblicati che dimostrano come i sistemi di digital health effettivamente provati in sperimentazioni cliniche randomizzate riescono a favorire l'aderenza al trattamento. Uno studio spagnolo effettuato su pazienti anziani⁸, molto probabilmente in multi-terapia, dimostra come chi ha utilizzato lo strumento

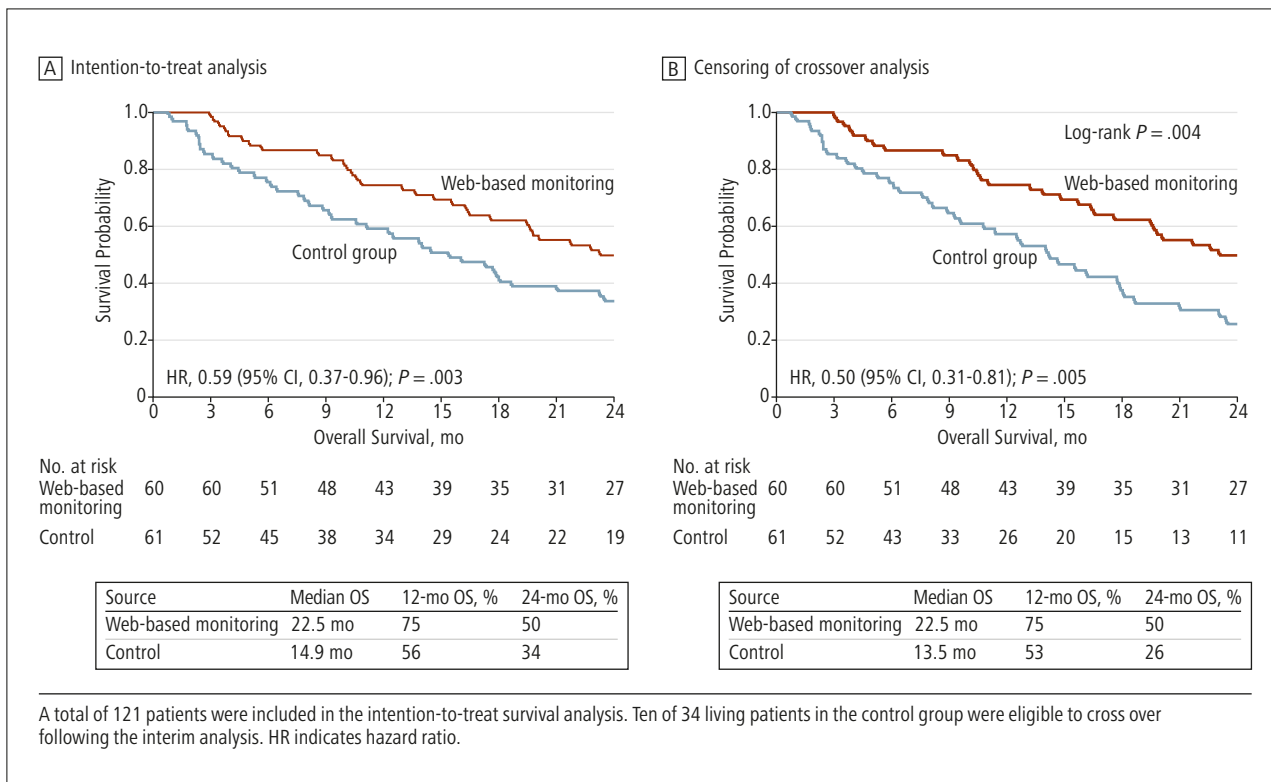


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier relative all'analisi della Overall Survival. *Modificata da:* Denis et al.⁷.

digitale rispetto a chi non lo ha utilizzato ha potuto aumentare l'aderenza al trattamento e commettere in generale meno errori nella assunzione del farmaco. In ambito cardiovascolare esistono diversi studi sull'aderenza al trattamento in pazienti con ipertensione; una meta-analisi del 2017⁹ in particolare dimostra

come gli interventi di mobile health in generale, che appartengono di diritto alla categoria degli strumenti di digital health, nella sperimentazione clinica si sono dimostrati efficaci nel favorire non solo l'aderenza al trattamento farmacologico, ma anche l'aderenza a trattamenti non farmacologici (tabella 1).

Tabella 1. Riepilogo degli outcome.

Analisi	N. di studi	Gruppo di intervento, eventi/totale	Gruppo di controllo, eventi/totale	OR	p	I ²	Differenza media standardizzata	Varianza della differenza
Aderenza ai farmaci	9	603/679	493/676	4,51	<0,00001	61%	0,36	0,0068
Aderenza alle terapie farmacologiche e non farmacologiche	15	1170/2023	694/1914	3,86	<0,00001	63%	0,32	0,001
Riduzione dei livelli di lipidi	2	246/434	235/443	1,16	0,29	0%	0,04	0,0056
Riduzione della pressione arteriosa	2	325/435	232/445	2,80	<0,00001	12%	0,25	0,0065
Smettere di fumare	6	226/1708	167/1605	1,42	0,45	79%	0,08	0,004
Miglioramento nell'esercizio	2	201/399	94/413	2,55	0,07	82%	0,22	0,007
Riammissione in ospedale	5	149/1270	52/1166	0,93	0,96	94%	-0,03	0,008
Ricorrenza dell'angina	3	11/155	34/150	0,23	0,005	41%	-0,035	0,041
TIA/ictus	2	13/88	38/88	0,18	<0,00001	0%	-0,410	0,042
Mortalità	2	1/114	7/114	0,19	0,06	0%	-0,400	0,353

Legenda: OR= odds ratio; TIA (transient ischemic attack)= attacco ischemico transitorio. *Modificata da:* Gandhi et al.⁹.

Un gruppo di ricerca del Mario Negri (costituito dal Laboratorio di Informatica Medica e dal Laboratorio di Epidemiologia degli Stili di Vita) ha condotto nel 2020 una meta-analisi che ha analizzato tutte le sperimentazioni cliniche randomizzate su strumenti di digital health per favorire l'aderenza al trattamento antiretrovirale nei pazienti con HIV. Quello che ha scoperto dall'analisi di circa 20 studi è che effettivamente si evidenzia un'efficacia dell'intervento di digital health nel favorire l'aderenza a questo tipo di trattamento (RR=1,14, 95% CI: 1,05-1,24).

Quando l'attenzione è stata posta sulla tipologia di strumento che meglio favorisce l'aderenza al trattamento, il gruppo ha visto che i text reminder, quindi gli alert e i reminder basati sul testo - sms, WhatsApp e messaggi - che vengono regolati attraverso applicazioni, sono effettivamente quelli che risultano più efficaci (RR=1,14, 95% CI: 1,05-1,24); non risultano esserci invece evidenze di maggiore efficacia nell'uso di componenti di social media e sistemi web-based.

Il gruppo ha anche valutato le differenze di efficacia degli strumenti di digital health per tipologia di misurazione dell'outcome, dato che la definizione di aderenza al trattamento è risultata essere piuttosto eterogenea; dagli studi identificati si è potuto classificare l'outcome "aderenza al trattamento" in tre categorie: la categoria dei MEMS, la categoria del conteggio delle pillole e la categoria del self-reporting (il dato che veniva fornito direttamente dal paziente). Quello che i ricercatori hanno osservato è che l'efficacia del trattamento via digital health è maggiore nel caso dell'aderenza al trattamento self-reported (RR=1,16, 95% CI: 1,04-1,29), mentre invece è borderline per quanto riguarda i MEMS (RR=1,27, 95% CI: 0,99-1,63), e assente per quanto riguarda il conteggio delle pillole.

Questi risultati riguardano però gli outcome binari (sì/no). Quando invece le variabili erano di tipo continuo non si sono osservate differenze, probabilmente a causa dell'esiguità del numero degli studi coinvolti.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Santoro E. Digital Health. Appendice X, Enciclopedia Treccani. Roma: Istituto dell'Enciclopedia Italiana, 2021.
2. Mosconi P, Radrezza S, Lettieri E, Santoro E. Use of health apps and wearable devices: survey among Italian Associations for patient advocacy. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7: e10242.
3. FDA News Release. FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication. Disponibile su: <https://bit.ly/2T5DbjA> [ultimo accesso 24 maggio 2021].
4. Kong YL, Zou X, McCandler CA, et al. 3D-Printed Gastric Resident Electronics. *Adv Mater Technol* 2019; 4: 1800490.
5. European Medicines Agency. Enerzair Breezhaler. <https://bit.ly/3fzCzu4>
6. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al.; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1000-12.
7. Denis F, Basch E, Septans A, et al. Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs routine surveillance following treatment for lung cancer. *JAMA* 2019; 321: 306-7.
8. Mira JJ, Navarro I, Botella F, et al. A Spanish pillbox app for elderly patients taking multiple medications: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2014; 16: e99.
9. Gandhi S, Chen S, Hong L, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017; 33: 219-31.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Eugenio Santoro
Laboratorio di Informatica Medica
Dipartimento di Salute Pubblica
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
Via Mario Negri 2
20156 Milano
E-mail: eugenio.santoro@marionegri.it