

Gli indicatori di aderenza dei pazienti oncologici alla chemioterapia orale. Evidenze empiriche da una revisione sistematica della letteratura

The Adherence's indicators of cancer patients to oral chemotherapy. A systematic literature review.

Maria Luisa Rega¹
Gianfranco Damiani⁵

Costanza Calabrese²

Paola Tortorella³

Chiara de Waure⁴

RIASSUNTO

1 RN, PhD, Corso di Laurea magistrale scienze infermieristiche e ostetriche, Università Cattolica del S. Cuore, L.go Francesco Vito, 1 Roma - Italia

2 RN, MSN, Azienda Ospedaliera S.Croce e Carle – Cuneo

3 RN, MSN, S.C Gastroenterologia – Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera S.Croce e Carle – Cuneo

4 Professore Associato. Dipartimento di Medicina Sperimentale. Università Degli Studi di Perugia.

5 Professore Associato. Dipartimento di Sanità pubblica, Sezione di Igiene, Università Cattolica del S. Cuore - Roma.

Autore per la corrispondenza:
Maria Luisa Rega, RN, PhD
Corso di Laurea magistrale scienze infermieristiche e ostetriche, Università Cattolica del S. Cuore, L.go Francesco Vito, 1 CAP 00198 Roma - Italia
Email:
marialuisa.rega@unicatt.it

INTRODUZIONE. L'indice di aderenza ha un ruolo fondamentale nel trattamento dei pazienti poiché influenza notevolmente l'efficacia di un trattamento terapeutico in termini di miglioramento della sopravvivenza globale, della speranza di vita, della qualità della stessa e di riduzione dei costi sanitari. Esistono lacune nell'individuazione degli indicatori da utilizzare per valutare l'aderenza e le modalità attraverso cui tali indicatori debbano essere adottati. L'obiettivo di questo lavoro è quello di individuare in letteratura gli indicatori di aderenza.

METODO. Revisione sistematica della letteratura di tipo quantitativo effettuata seguendo il metodo PRISMA. La ricerca è stata condotta su: Cinhal-EBSCO, Medline-PUBMED e Scopus. Sono stati ricercati studi che misurassero l'aderenza dei pazienti al trattamento in lingua inglese e pubblicati dal 2010 al 2016. La selezione è stata effettuata utilizzando criteri di inclusione ed esclusione. La qualità degli articoli è stata valutata con la NewCastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali e con la Cochrane Collaboration Risk of Bias per gli studi sperimentali.

RISULTATI. Sono stati ritrovati in totale 7,368 articoli e di questi selezionati 15 (11 studi osservazionali, 4 RCT), per un totale di 1,396 pazienti. Gli indicatori individuati sono: strumenti self-report, conta pillola, tasso di ricarica del farmaco, misure continue, dosaggio dei metaboliti. Un paziente oncologico è considerato aderente al trattamento se assume una percentuale di farmaci $\geq 80\%$ rispetto ai farmaci prescritti.

DISCUSSIONE. Si ottiene una valutazione migliore di aderenza mediante l'utilizzo di più strumenti contemporaneamente. Gli indicatori oggettivi derivano dall'utilizzo dei metodi di misurazione diretta dell'aderenza, quelli soggettivi da quella indiretta.

PAROLE CHIAVE: self-management support, oral chemotherapy, measure adherence, measure compliance.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Adherence has a key role in treating patients as influences the effectiveness of therapeutic treatment for improving overall survival, life expectancy, quality of life and reducing healthcare costs. There are gaps in identifying indicators to be used to evaluate adherence and ways in which these indicators should be adopted. The aim of this paper is to identify adherence's indicators in literature.

METHODS. Systematic review was carried out in, Cinhal-EBSCO, Medline-PUBMED and Scopus including studies of measure patient's adherence in English and published from 2010 to 2016. Inclusion and exclusion criteria were used. The quality of the articles was assessed with the NewCastle Ottawa Scale for observational studies and the Cochrane Collaboration Risk of Bias for experimental studies.

RESULTS. Of the 7,368 papers initially retrieved, 15 met the inclusion criteria (11 observational studies, 4 RCTs), for a total of 1,396 patients. The indicators found are: self-report tools, pill counts, drug recharge rate, continuous measures, metabolic dosage. A patient is considered adherent to the treatment if he or she assumes a percentage of drugs $\geq 80\%$ of the prescribed medications.

DISCUSSION. A better adherence rating is obtained by using multiple instruments at the same time. The objective indicators derive from the direct measurement methods of adherence, the subjective ones from the indirect.

KEY WORDS: self-management support, oral chemotherapy, measure adherence, measure compliance.

INTRODUZIONE

Durante gli ultimi venti anni sono stati introdotti un numero consistente di agenti antitumorali orali (Schneider, Hess, & Gosselin, 2011). "La somministrazione orale può migliorare la qualità della vita per la sua convenienza e per la sua facilità d'uso ed è preferita dai pazienti" (Timmers et al., 2011).

Il crescente utilizzo di agenti antitumorali orali ha creato un importante cambiamento dei bisogni assistenziali dei pazienti oncologici. Oggi, il 20% - 25% di tutti i farmaci utilizzati nella chemioterapia citotossica, possono essere somministrati per via orale e la percentuale è in costante aumento (Bassan et al. 2014). Sebbene la chemioterapia orale abbia molti benefici potenziali, ci sono due aree di grande preoccupazione, la biodisponibilità e l'aderenza del paziente (Partridge, et al. 2002).

La International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) ha definito l'aderenza come "il grado o la portata della conformità alle raccomandazioni relative al trattamento quotidiano prescritto rispetto al tempo, al dosaggio e alla frequenza" (Cramer, Burrell, et al., 2008). L'aderenza è sinonimo di compliance, anche se il primo ha generalmente una connotazione meno peggiorativa e meno giudicante, e pertanto è maggiormente utilizzato in letteratura.

Differente è la persistenza. "La persistenza è definita come il periodo di tempo dall'inizio all'interruzione del trattamento ed è un aspetto specifico dell'aderenza" (Guth et al., 2012).

Un paziente è ottimamente aderente se non vengono perse dosi, non vengono prelevate dosi aggiuntive, e nessuna dose viene presa nella quantità sbagliata o nel momento sbagliato. Un paziente ha una persistenza ottimale se prende un farmaco fino a quando viene prescritto (Haynes et al. 2005).

L'aderenza e la persistenza sono il prodotto della 'concordanza', che indica l'accordo raggiunto dopo negoziazione tra un paziente e un operatore sanitario che rispetta le credenze e i desideri del paziente per determinare se, quando e come i farmaci devono essere assunti. Anche se reciproca, questa è un'alleanza in cui il professionista sanitario riconosce il primato delle decisioni del paziente circa l'assunzione dei farmaci raccomandati (Cushing & Metcalfe, 2007). Parlare di concordanza significa porre attenzione non solo all'assunzione del farmaco da parte del paziente in termini quantitativi ma analizzare anche gli aspetti qualitativi, concordando con il paziente stesso le procedure e gli interventi adatti alle esigenze del paziente (Mitchell, Porter, Manias, 2014). Nonostante diversi studi testimonino la preferenza dei pazienti all'assunzione dei farmaci chemioterapici per via orale, restano alti i tassi di non-aderenza (Mathes, Antoine, Pieper & Eiker-

mann, 2014). I pazienti che non aderiscono al loro trattamento chemioterapico possono avere risultati di trattamento minori o assenti (Hartigan, 2003). Esistono due tipologie di comportamenti non-aderenti:

Under-adherence: assunzione del farmaco da parte del paziente in dose minore rispetto a quella prescritta. Il 20% dei pazienti assume solo circa la metà del loro trattamento. Due motivi importanti spingono i pazienti alla non-aderenza: la complessità del regime terapeutico e la durata del trattamento (Darkow et al. 2007). Non a caso i pazienti che hanno co-esistenti patologie croniche sono risultati meno motivati a prendere tutti i loro farmaci rispetto a quelli che non lo fanno (Williams & Manias, 2014). È stato dimostrato anche che un aumento della tossicità o gestione inadeguata degli effetti collaterali sono correlate alla non aderenza alla chemioterapia orale (Gebbia et al. 2013).

Over-adherence: assunzione del farmaco da parte del paziente in dose maggiore rispetto a quella prescritta. I pazienti oncologici consapevoli della gravità della loro patologia tendono, talvolta, ad assumere dosi maggiori di farmaco pensando che con l'aumento della dose aumenti anche la possibilità di guarigione (Spoelstra et al. 2013).

Massimizzare l'aderenza agli agenti chemioterapici per via orale ha molti risultati positivi, tra cui il miglioramento della sopravvivenza globale e della speranza di vita, nonché della qualità di essa (Schneider, Hess & Gosselin, 2011). A nostra conoscenza non esiste attualmente un consenso in merito ad una definizione di "adeguata aderenza", con gli investigatori che utilizzano intervalli tra l'80% e il 95%, anche se sono limitati i dati per supportare questa soglia.

L'obiettivo di questo studio è quello di individuare gli indicatori di aderenza disponibili in letteratura ed offrire una sintesi delle modalità secondo le quali questi vengono utilizzati per valutare l'aderenza dei pazienti alla chemioterapia orale.

METODO

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura di tutti gli studi riguardanti l'aderenza dei pazienti oncologici di età > di 18 anni sottoposti a trattamento chemioterapico orale, relativi alla misurazione degli outcome e degli eventi tossici correlati all'assunzione dei farmaci chemioterapici. A tal fine è stato elaborato un protocollo basato sull'approccio popolazione, intervento, confronto e outcome (PICO) (Egger, Smith, Altman, 2008) e le linee guida raccomandate per la segnalazione di revisioni sistematiche e meta-analisi (Liberati, et al, 2009).

Sono stati ricercati studi finalizzati a valutare l'efficacia di un intervento di self-management support per

l'autogestione della terapia rispetto al solito approccio informativo (usual care), in termini di risultati clinici e di esiti riportati dai pazienti come risultati primari (Chin, Lee, 2008; Deshpande, Rajan, Sudeepthi, Abdul Nazir, 2011). Sono stati esclusi gli studi relativi a trattamento di tipo preventivo e studi farmacologici non oncologici e quelli che hanno arruolato pazienti con disturbi mentali.

Due revisori hanno ricercato in MEDLINE utilizzando la strategia riportata nella Figura 1. Ulteriori ricerche in CINAHL e Scopus e sono state eseguite usando la stessa sintassi per il primo ed una stringa modificata per il secondo database. La ricerca è terminata il 10 dicembre 2016. Sono stati consultati esperti e sono state riesaminate le bibliografie di articoli rilevanti. La ricerca bibliografica è stata limitata agli studi riportati in inglese e pubblicati dal 2010 al 2016. Ogni citazione trovata nelle banche dati è stata analizzata e da due autori in maniera indipendente.

Domanda di ricerca e PICO

Lo scopo della ricerca è stato quello di individuare in letteratura gli indicatori per la valutazione dell'aderenza dei pazienti oncologici alla chemioterapia orale.

È stata elaborata la seguente domanda di ricerca: quali sono gli indicatori utilizzati per la misurazione dell'aderenza dei pazienti oncologici alla chemioterapia orale?

Sulla base della domanda di ricerca sono stati individuati i vari elementi del PICO:

P : Paziente Oncologico

I : Chemioterapia orale

C : /

O: indicatori per la misurazione dell'aderenza
Selezione degli studi e valutazione della qualità

Due revisori in maniera indipendente hanno letto e selezionato prima gli abstract e poi i full text degli articoli utilizzando criteri di inclusione ed esclusione condivisi.

Gli studi osservazionali sono stati valutati da due revisori mediante la Newcastle Ottawa Scale, Wells et al. (2014). Gli studi trasversali sono stati valutati utilizzando la stessa scala adattata all'analisi di tale tipologia di studi. La scala è divisa in tre campi (selection, comparability, exposure), per ogni area è indicato un massimo di punti; al termine della valutazione si ottiene un valore compreso tra 0 e 10: tanto più il valore sarà alto tanto più lo studio sarà di qualità.

I trial controllati e randomizzati (RCT) sono stati valutati mediante il Risk of Bias Approach del Cochrane Handbook (Higgins, Altman, 2008). Sono state descritte e valutate la randomizzazione, la cecità, la completezza dei risultati e le altre potenziali fonti di errori. Ogni punto di disaccordo fra i due ricercatori nella valutazione della qualità metodologica degli stessi è

stato risolto attraverso una discussione e, dove è stato necessario, attraverso il coinvolgimento di un terzo ricercatore.

Estrazione dei dati

Due ricercatori hanno analizzato gli stessi documenti e sintetizzato i dati in maniera indipendente le differenze sono state discusse e risolte, e dove si è reso necessario attraverso l'intervento di un terzo ricercatore. L'estrazione dei dati è stata effettuata condividendo la seguente modalità: i riferimenti bibliografici, la tipologia di studio, dati anagrafici pazienti, risultati (aderenza alla chemioterapia orale, valutazione dell'ansia, fatigue, soddisfazione, qualità di vita, gravità degli effetti collaterali e utilizzo dei servizi ospedalieri), strumenti di rilevazione della aderenza (self report; conta pillola; tasso di ricarica del farmaco; dosaggio plasmatico del farmaco); sistemi di monitoraggio elettronico (MEMS); scala di aderenza di Morisky (MMAS-8).

Sintesi dei dati

È stato usato un di rating basato sulla qualità metodologica degli studi e sulla consistenza dei risultati (Hoogendoorn, van Poppel, Bongers, Koes, Bouter, 2000; Damiani et. al, 2013) per valutare la forza delle prove a riguardo dei risultati ottenuti. Questi infatti sono stati sintetizzati e assegnati ad uno dei seguenti tre livelli di evidenza scientifica:

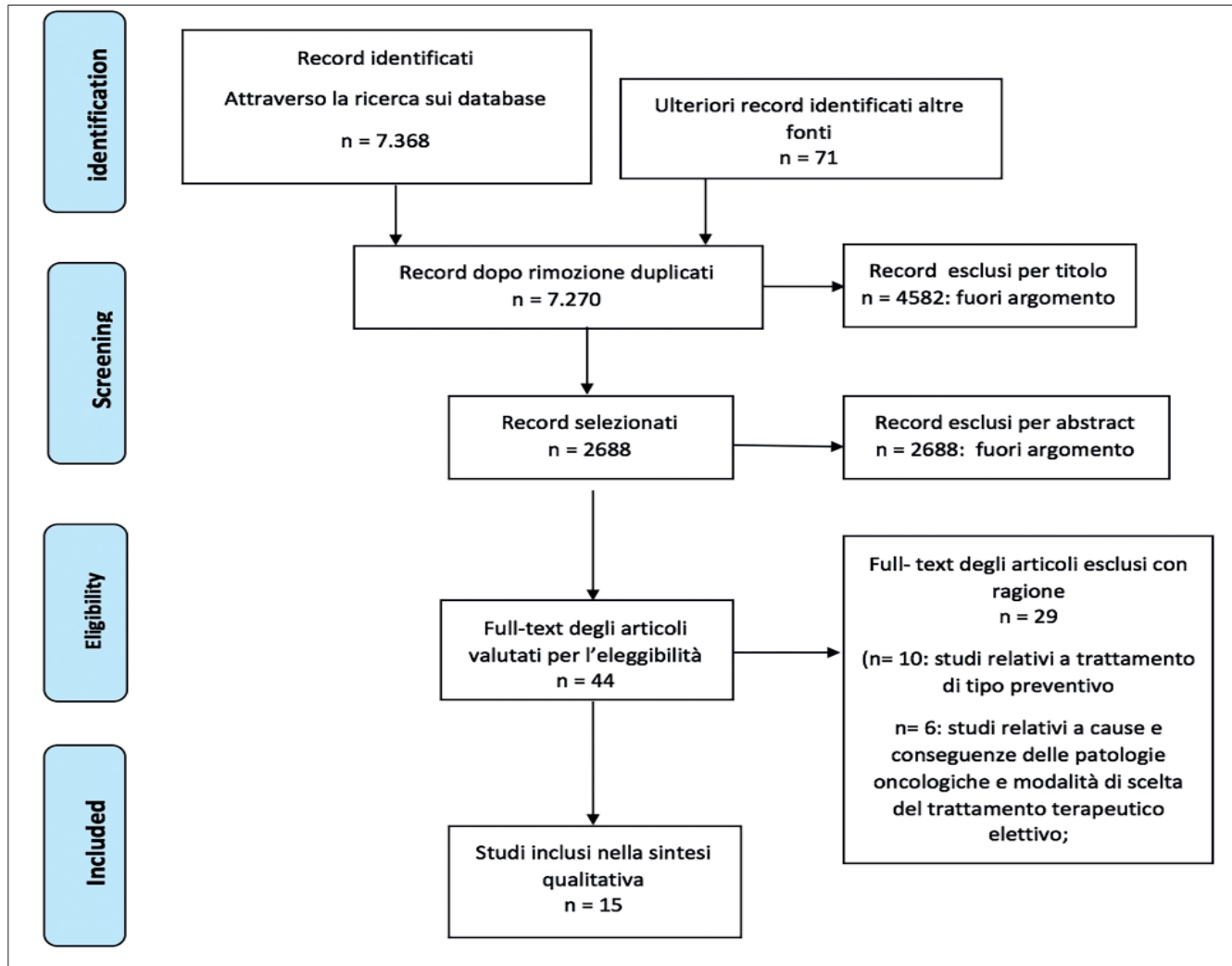
- prove forti: fornite da risultati generalmente coerenti, sostenendo le ipotesi, in diversi studi di alta qualità,
- prove moderate: fornite da risultati generalmente coerenti, sostenendo le ipotesi, in uno studio di alta qualità e uno o più studi di qualità moderata, o in più studi di qualità moderata;
- prove insufficienti: solo uno studio disponibile o risultati incoerenti in studi multipli.

RISULTATI

Principali caratteristiche degli studi inclusi nella revisione

Dei 7368 articoli ritrovati 15 hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione (Fig. 1). Di questi 10 sono studi di coorte, 4 RCT ed 1 è uno studio trasversale (Vedere la tabella 1 per una sintesi delle principali caratteristiche degli articoli ed un totale della qualità degli studi inclusi nella revisione). Gli studi sono stati pubblicati principalmente negli USA (44%) ed in Europa (44%), 6% in Brasile e l'altro 6% in India. È stato arruolato un totale di 1,396 pazienti (range 19-221). L'obiettivo primario di tutti i documenti analizzati è stato quello di valutare il grado di aderenza dei pazienti al regime terapeutico.

Figura 1- Flow Chart del processo di selezione degli articoli



Come obiettivi secondari sono stati ritrovati la valutazione della qualità di vita, i predittori di aderenza e l'identificazione delle sotto-popolazioni di pazienti meno aderenti. Dieci studi (63 %) hanno utilizzato strumenti self report per la misurazione della aderenza (Figueiredo & Forones 2014, Timmers et al. 2011; Walter et al. 2014; Gebbia et al. 2013; Bhattacharya et al. 2012; Timmers et al 2011; Sommers, Miller, Berry, 2012; Agboola et al 2014; Schneider et al. 2014; Spoelstra et al 2013), cinque studi (31%) i sistemi conta pillole (Figueiredo Jr & Forones 2014; Timmers et al. 2014; Walter et al. 2014; Gebbia et al. 2013; Bourmaud et.al 2015), quattro studi (25%) i sistemi di monitoraggio elettronico (MEMS) (Timmers et al. 2014; Walter et al. 2014; Simons et al 2011; Agboola et al 2014.), due studi (12%) una scala validata per misurare la aderenza, la MMAS-8 (Sommers, Miller, Berry, 2012; Agboola et al. 2014) ed infine tre studi (19%) il tasso di ricarica del farmaco (Timmers et al. 2011 ;Schneider et al. 2014; Spoelstra et al. 2013).

La qualità metodologica è stata media/alta in tutti gli studi (Tab1). Si evidenziano di seguito alcuni aspetti interessanti:

- gli studi di coorte mostrano nel 100% dei casi adeguatezza per quanto riguarda il follow-up (follow up presenti per tutti i pazienti inclusi negli studi; persi al follow-up $\leq 5\%$ dei pazienti) e l'accertamento dell'esposizione al trattamento testimoniato da dati oggettivi.
- Gli RCT mostrano nel 100% dei casi tutela del confondimento (il ricercatore che recluta i pazienti non può prevedere il gruppo di assegnazione). Gli stessi studi nel 100% dei casi non sono chiari nel definire le modalità attraverso cui viene tutelato il bias di rilevazione dei dati (cecità del ricercatore che rileva le misure di risultato).
- L'analisi qualitativa dello studio trasversale esprime un valore 9/10, indice del fatto che lo studio ha un basso rischio di bias.

Ad oggi non esiste una metodologia standard per misurare l'aderenza al trattamento chemioterapico orale e dunque non è possibile definire degli indicatori "gold standard" di aderenza. Gli articoli analizzati hanno rivelato una notevole quantità di strumenti utilizzati per il monitoraggio e per la misurazione dell'aderenza, ma nessuno di questo è privo di limitazioni. Un paziente è

Tabella 1 - Studi inclusi nella revisione

| Referenza bibliografica | Tipo di studio e campione | Popolazione | Età – genere | Strumenti di rilevazione dell'aderenza | Qualità * |
|--|---|--|---|--|-----------|
| Figueiredo Jr, A.G., & Forones N.M.; (2014) Brasile; | Studio Osservazionale di coorte; N°=30 | P. con K. Colon-retto in trattamento con capecitabina. | Tra 18 e 85anni; Femmine 67% - maschi 33%; | Self report non strutturato; Conta pillola; | +/- |
| Hackshaw, M. D., Nagar, S.P., Parks, D. C., Miller, L.N.; (2014); USA; | Studio osservazionale di coorte; N°=143 | P. con K. renale in trattamento con pazopanib; | Età media 62.9 anni; Femmine 28.7 % - Maschi 71.3%; | ELPT; MPR; PDC | +/- |
| Anderson, K. R., et al.; (2015); USA; | Studio osservazionale trasversale; N°=124 | P. con LMC in trattamento con imatinib, dasatinib o nilotinib; | Età: dai18 anni. Maschi 63%; femmine 37% 18–30 7%; -----30–50 27% 50–70 42% -----70–90 23% >90 <1%; | MPR | + |
| Timmers, L., et al.; (2014); Olanda; | Studio osservazionale di coorte; N° 216 | P. oncologici in trattamento con farmaci K. orali; | Limite età per inclusione: dai 18 anni; I pazienti reclutati hanno età dai 22 agli 86 anni. Maschi 55,6%- Femmine 44,4% | Self report: MARS; Conta pillola; Tasso di ricarica del farmaco; | +/- |
| Walter, T., et al.; (2014); USA; | Studio osservazionale di coorte; N°19 | P. con K. gastro-intestinali in trattamento con capecitabina; | Età media 57 anni (range 39-76); Femmine 53% - Maschi 47% | Self report non strutturato; Conta pillola; MEMS; | +/- |
| Gebbia, V., et al.; (2013); Italia; | Studio osservazionale di coorte; N°=100 | P. con K. polmonare non a piccole cellule in terapia con erlotinib; | Età media 66 (range 26-83); Maschi 67% - Femmine 33% Criterio di età: dai 18 anni; | Self report: BAAS; VAS; conta pillola; | +/- |
| Bhattacharya, D., et al.; (2012); Inghilterra; | Studio osservazionale di coorte; N°=43 | P. con K. mammario o del colon-retto in trattamento con capecitabina; | Età media 64 anni; Femmine 55,8% - Maschi 44,2%; | Self report: MARS; | +/- |
| Timmers, L., et al ; (2011); Olanda; | Studio osservazionale di coorte; N°=65 | P. con K. polmonare non a piccole cellule in trattamento con erlotinib. | Età media 63,5 anni; Femmine 57%- Maschi 53% Criterio di età dai 18 anni. | Self report non strutturato; MEMS; Dosaggio plasmatico del farmaco; | +/- |
| Sommers, R.M., Miller, K., Berry, D.L. ; (2012); USA; | Studio osservazionale di coorte; N°=30 | P. con K. gastro- intestinale in trattamento con farmaci chemioterapici orali; | Età media 53; Femmine 21%- Maschi 69% Criterio di età dai 18 anni | Self report non strutturato: diario; Scala di aderenza di Morisky (MMAS-8) | +/- |
| Simons, S., et al ; (2011); Germania; | Studio osservazionale di coorte; N°=48 | P. con K. mammario o del colon-retto in trattamento con capecitabina orale; | Età media: 56,7 anni Femmine 77% - Maschi 23% Criterio di età dai 18 anni; | MEMS; | +/- |
| Bourmaud A. et al; (2015) Francia. | Prospettico di coorte. N°=38 | P. con K. mammario avanzato o cancro colon-rettale. | Età media 58,6 anni Femmine 92,1% - maschi 7,9% | Questionario e intervista non strutturata da parte di un sociologo. Conta pillola. | +/- |
| Unnikrishnan, R. et al. (2016) India | Studio sperimentale monocentrico. N°=221 | P. con LMC | Età media 39 anni (range 18-65); Maschi 61% - femmine 39% | MMAS; questionario C30 (EORTC QLQ C30) e EORTC QLQ 24. | +/- |
| Agboola,S., et al; (2014); USA; | RCT; N°=104 | P. con K renale o alla prostata che assumono farmaci chemioterapici orali; | Criterio di età dai 18 anni; | MEMS; SELF REPORT; Scala di aderenza di Morisky (MMAS-8); | +/- |
| Schneider, et al.; (2014); USA; | RCT; N°=48 | P. oncologico in trattamento con farmaci chemioterapici orali; | Età media 59,8 (range 35-86); Maschi 35,4% - femmine 64,6%; | Self report non strutturato; Tasso di ricarica del farmaco; | +/- |
| Spoelstra, S.L., et Al. (2013); USA; | RCT; N°=119 | P. in trattamento con farmaci chemioterapici orali; | Età media 59.6 anni; Femmine 70% - maschi 30% | Self report non strutturato; Tasso di ricarica del farmaco; | +/- |

*Qualità degli articoli: Alta +; Media+/-; Bassa-

perfettamente aderente se le dosi e i tempi di assunzione del farmaco rispettano la prescrizione. Non c'è una definizione univoca di "adeguata adesione" ma negli studi esaminati il livello minimo di aderenza è compreso tra 80 e 95% (valore relativo alle compresse assunte secondo prescrizione) (Walter et al., 2013).

Le diverse tipologie di indicatori, che sommati ci possono dare la reale misura della aderenza del paziente al regime terapeutico, derivano da strumenti che in letteratura sono suddivisi in diretti ed indiretti.

Strumenti diretti.

Le misure dirette si ottengono da marcatori biologici del paziente che segnalano se e in quale misura il paziente ha preso la medicina prescritta. Possono essere ottenute rilevando la presenza delle sostanze prescritte nel sangue o nelle urine (Ruddy, Mayer, Partridge, 2009; Timmers et al. 2011). Questi marcatori forniscono misure di aderenza che presentano una maggiore obiettività ma, allo stesso tempo, non rivelano il giorno e l'ora in cui il farmaco è stato preso e, inoltre, possono anche essere manipolati dai pazienti (una dose extra di un farmaco può essere presa prima di una visita "adesione da camice bianco") (Partridge Avorn, Wang, Winer, 2002; Walter et al. 2013). Nell'analisi dei metaboliti è da considerare la variabilità farmacocinetica del farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) che cambia da soggetto a soggetto in relazione a diversi fattori come l'età, le patologie associate e le terapie assunte (Figueiredo & Forones, 2014). Walter et al. (2013) presentano il monitoraggio dei metaboliti come il metodo più oggettivo per la misurazione dell'aderenza ma, allo stesso tempo, pongono l'attenzione sugli elevati costi richiesti per l'esecuzione dei dosaggi e sul fatto che non tutti i farmaci hanno metaboliti misurabili.

Strumenti indiretti.

I metodi indiretti per la misurazione dell'aderenza sono considerati meno oggettivi di quelli per la misurazione diretta, ma sono più facili da ottenere da parte dei clinici.

1. Microelectronic Monitoring System (MEMS)

I MEMS (Microelectronic Monitoring System) sono contenitori monitorizzati che memorizzano il numero di volte e per quanto tempo la scatola viene aperta per prendere una compressa ed è la metodologia indiretta più utilizzata (Agaboola et. al., 2014; Timmers et. al. 2014). Ben cinque studi su un totale di 15 hanno utilizzato i MEMS per il monitoraggio dell'aderenza (Tab.1). Walter et al. (2014) hanno calcolato la percentuale di aderenza del paziente tramite MEMS in relazione:

- alla quantità di medicinale assunto (dosi dimenticate),
- alla percentuale di errori non relativi al dosaggio bensì alle tempistiche di assunzione messe in atto dal paziente (errori di intervallo tra le dosi),
- alla percentuale degli errori totali rivelati dal sistema MEMS (errori totali) (Tab.2).

L'indicatore utilizzato dagli autori per la valutazione dell'aderenza è ottenuto dalle equazioni mostrate nella Tab. 2. Il paziente è giudicato aderente se le equazioni mostrano un valore $\geq 80\%$. Simons et al. (2011) hanno utilizzato il MEMS definendo l'aderenza in base al rapporto tra il numero di aperture del flacone del farmaco e il numero di dosi di farmaco prescritte, individuando aderenti i pazienti con un rapporto $\geq 0,95$. Ad oggi tale sistema di monitoraggio è tra i più utilizzati anche se non privo di limitazioni (Agaboola, 2014; Timmers et. al. 2014) poiché risulta costoso e falsabile in quanto il paziente può aprire il contenitore senza assumere il farmaco o prendendo dosi multiple.

Tabella 2. Utilizzo MEMS per calcolo percentuale di aderenza

| Utilizzo del MEMS in relazione a diverse variabile per calcolo percentuale di aderenza del paziente alla terapia prescritta | | Il paziente è aderente se |
|---|---|---------------------------|
| 1. MEMS in relazione alla quantità di medicinale assunto | $\text{MEMS (dosi dimenticate)} = \frac{\text{N. dosi dimenticate}}{\text{Totale dosi prescritte}} \times 100$ | > da 80% a 95% |
| 2. MEMS in relazione alla percentuale di errori della tempistica di assunzione del farmaco | $\text{MEMS (errori di intervallo tra le dosi)} = \frac{\text{N. errori intervallo tra le dosi}}{\text{Totale dosi prescritte}} \times 100$ | >da 80% a 95% |
| 3. MEMS in relazione al paziente | $\text{MEMS (paziente)} = \frac{\text{Dosi dimenticate} + \text{Errori di intervallo tra le dosi}}{\text{Totale dosi prescritte}} \times 100$ | >da 80% a 95% |
| 4. MEMS in relazione alla percentuale di errori totali | $\text{MEMS (errori totali)} = \frac{\text{N. di dosi prese dal contenitore}}{\text{Totale dosi prescritte}} \times 100$ | >da 80% a 95% |

Waterhouse, Calzone & Mele, 1993

2. La conta delle pillole e il tasso di ricarica del farmaco

La conta delle pillole prevede il calcolo della differenza tra il numero delle pillole prescritte e il numero rimanente di pillole nel blister (Bourmaud et al. 2015; Figueiredo & Forones, 2014; Timmers et Al. 2014; Gebbia et al. 2013). Tale metodo è comunemente usato negli studi clinici, risulta facile da eseguire, economico e richiede poche infrastrutture. Tuttavia porta ad una sopravvalutazione dell'aderenza in quanto i pazienti sono soggetti a manipolazione per dare un'impressione errata di aderenza al personale sanitario (Timmers et Al. 2014). Il paziente è considerato aderente se il valore derivante dalla equazione riportata nella Tab.2 punto 4 risulta essere $\geq 80\%$ (Walter et al. 2013; Gebbia et. al 2013).

Il tasso di ricarica del farmaco è una metodologia di misurazione dell'aderenza molto simile alla conta delle pillole, ma nel primo è coinvolto il servizio di farmacia della struttura ospedaliera in cui il paziente è in cura (Schneider et al., 2014; Gebbia et al. 2013). È una metodologia più obiettiva rispetto alla conta delle pillole, nonostante abbia il limite di non mostrare alcuna informazione relativa alle modalità tramite cui il farmaco viene assunto (Spolestra et al. 2013; Bourmaud et al. 2015). Timmers et al. (2014) hanno sviluppato un metodo per il monitoraggio dell'aderenza definito Patient's files- Pharmacy records-Pill count (PPP- method), tale metodo prevede il conteggio delle compresse restituite alla farmacia al termine di ogni ciclo paragonate al "file-patient". Quest'ultimo è un documento dedicato ad ogni paziente in cui vengono registrate informazioni sul numero di pillole prescritto, sulla dose, sulle sospensioni o qualsiasi altra variazione del trattamento

prescritto, informazioni sulla malattia e sul piano terapeutico. Il paziente è definito aderente se il numero di compresse richieste alla farmacia all'inizio di ogni ciclo rispetta le prescrizioni.

3. Self-reports

Possono essere non strutturati (in forma orale o scritta con l'utilizzazione di diari) e strutturati (questionari e interviste).

Self-reports non strutturati

Sommers, Miller, & Berry (2012) hanno utilizzato i dati derivanti da diari compilati dai pazienti. Un paziente è stato considerato aderente se i dati derivanti dal diario personale riferiscono un rispetto totale della prescrizione (Schneider et. al., 2014). Walter et al. (2013), invece, hanno utilizzato il self report orale per rafforzare dati più oggettivi derivanti da altri metodi di misurazione dell'aderenza, gli autori pongono come indice di aderenza la percentuale dello 80%.

Self-reports strutturati

Morisky Medication Adherence scale (MMAS-8)

La scala Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) è una scala per la misurazione della aderenza dei pazienti alla terapia prescritta. Si compone di 8 item che affrontano specifici comportamenti riguardanti l'assunzione del farmaco e l'aderenza sia intenzionale che non intenzionale (Tab. 3). Il punteggio totale va da 0 a 8, con valori più elevati che rispecchiano un'aderenza più alta. Agboola et al. (2014) hanno utilizzato la MMAS-8 non solo al fine di monitorare l'aderenza ma anche per prevedere eventuali comportamenti non aderenti. In questo studio la scala viene somministrata al paziente all'inizio, a metà e a fine trattamento. Il paziente è considerato aderente se la MMAS-8 rivela in ogni fase

Tabella 3. Morisky Medication Adherence scale (MMAS-8)

| Domanda | Risposta |
|--|-----------------|
| 1. A volte dimentica di prendere le sue pillole? | YES = 0 NO=1 |
| 2. Nelle ultime due settimane ci sono stati giorni in cui non ha preso il farmaco? | YES = 0 NO=1 |
| 3. Ha mai ridotto o smesso di prendere il farmaco senza dirlo al medico perché si sentiva peggio quando lo ha preso? | YES = 0 NO=1 |
| 4. Quando viaggia o esce di casa, dimentica a volte di portare con se il farmaco? | YES = 0 NO=1 |
| 5. Ha preso il farmaco ieri? | YES= 1 NO=0 |
| 6. Quando si sente bene e la situazione è sotto controllo smette qualche volta di prendere il farmaco? | YES = 0 NO=1 |
| 7. L'assunzione dei farmaci tutti i giorni è un vero e proprio disagio per alcune persone. Si sente mai in difficoltà ad aggiungere al suo piano terapeutico il farmaco? | YES = 0 NO=1 |
| 8. Quante volte ha difficoltà a ricordare di prendere il farmaco? | |
| a. mai/raramente (4:4=1) | |
| b. una volta ogni tanto (3:4=0.75) | |
| c. qualche volta (2:4=0.50) | |
| d. spesso (1:4=0.25) | |
| e. sempre (0:4=0) | |
| Totale scala MMAS | |

un punteggio uguale ad 8. Lo strumento somministrato in diverse fasi del trattamento non solo esprime indicatori d'aderenza ma anche indicatori di efficienza degli interventi infermieristici di educazione e promozione eseguiti; infatti, un indice MMAS-8 in crescita nelle diverse fasi del trattamento esprime un'efficacia degli interventi di promozione di aderenza. Sommers, Miller, & Berry (2012) hanno utilizzato la MMAS-8 solo a fine trattamento con lo scopo di rafforzare i dati derivanti da self-report non strutturati; anche in questo studio l'indice di aderenza equivale al valore 8 della scala.

Medication Adherence Report Scale (MARS)

Altro strumento di self-report è la Medication Adherence Report Scale (MARS). Bhattacharya et al. (2012) lo hanno utilizzato al fine di ottenere un indice di aderenza al trattamento con capecitabina: la scala MARS varia da 5 a 25, dove i punteggi più alti indicano maggiore aderenza (Tab. 4). Nello studio i pazienti sono stati considerati aderenti per valori uguali a 25, non aderenti per valori <25.

Based Assessment of Adherence Scale (BAAS e VAS)

Altri strumenti emersi dalla revisione. Sono stati la Based Assessment of Adherence Scale (BAAS) e la VAS. La prima è costituita da 4 domande su tutte le dinamiche di gestione del farmaco (assunzione, amministrazione, regolarità di assunzione di farmaci, sospensioni di assunzione) (Gebbia et al. 2013).

Una sola risposta positiva alle domande della scala è indice di non aderenza. La seconda (VAS) ha un cui punteggio va da 100 mm (100%, perfetta aderenza) a 0 mm (0%, alcuna adesione), tale indice è utilizzato al fine di rafforzare i dati ricavati dalla BAAS.

In linea generale, i self report, strutturati e non, sono i metodi di monitoraggio e valutazione dell'aderenza ai trattamenti più utilizzati, più semplici e più economici, ma hanno un grande e non trascurabile limite ovvero l'alto grado di soggettività, che porta, ad una sopravvalutazione dell'aderenza (Walter et al. 2013; Bhattacharya et al. 2012; Sommers, Miller & Berry, 2012).

4. I Metodi di misurazione continua

Solo uno studio su quindici ha utilizzato questa tipologia di strumenti. Queste misurazioni richiedono dati come: la data di assunzione dei farmaci, le modalità di assunzione giornaliera per stimare la disponibilità e il consumo di farmaci, di solito stimati tra il primo e l'ultimo giorno di erogazione all'interno di un periodo di osservazione. Hackshaw, Nagar, Parks, & Miller (2014), hanno utilizzato strumenti di questo tipo per valutare l'aderenza e la persistenza ai trattamenti. Primo tra tutti il Medication Possession Ratio (MPR) definito come il numero di giorni di terapia dispensati / numero di giorni nell'intervallo fra prescrizioni. Maggiore è l'indice MPR maggiore è l'aderenza del paziente al trattamento. I pazienti aderenti sono quelli con un MPR maggiore o uguale ad 80, ovvero i giorni di terapia coperti da una compressa al giorno sono maggiori dell'80% dei giorni totali calcolati dalla data della prima prescrizione alla data dell'ultima. Ovviamente questo valore soglia può essere adattato al caso specifico.

Altro metodo di misurazione continua è il Proportion of Days Covered (PDC), questo indice fornisce una stima conservativa di aderenza ai farmaci quando più farmaci sono destinati ad essere utilizzati in concomitanza ed evita doppi giorni di conteggio di copertura del farmaco, perché un giorno viene conteggiato solo se tutti i farmaci vengono assunti in quel giorno. Il suo range di valori è tra 0 e 1.

PDC e MPR sono stati moltiplicati per 100 per ottenere una percentuale, i pazienti con valore <80% sono stati considerati non aderenti, i pazienti con valori ≥ 80% sono stati considerati aderenti. La differenza sostanziale tra PDC e MPR è che il primo prende in considerazione nel suo calcolo dell'aderenza solo i giorni in cui tutti i farmaci sono stati assunti nello stesso giorno, mentre l'MPR considera tutti i giorni, indipendentemente dalla concomitanza dei farmaci, in cui è stata effettuata la terapia.

Altro indicatore è ottenuto dal calcolo dell'Estimated Level of Persistence with Therapy (ELPT) che

Tabella n. 4 Medication Adherence Report Scale

| Situazione | Sempre | Spesso | Qualche volta | Raramente | Mai |
|---|--------|--------|---------------|-----------|-----|
| Ho dimenticato di prendere la compressa | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ho modificato la dose | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ho smesso il trattamento | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ho deciso di non prendere la dose | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ho preso meno dose di quanto prescritto | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

rivela la percentuale di pazienti rimasti in terapia a 30/60/90 giorni; un indice ELPT = 100% indica aderenza al trattamento.

L'importanza della valutazione degli effetti tossici dei farmaci chemioterapici orali e della qualità di vita dei pazienti.

Gli articoli emersi dalla revisione non rivelano sistemi di monitoraggio dell'aderenza effettuata tramite valutazione e osservazione di effetti tossici dei farmaci o ricadute dei farmaci stessi sulla qualità di vita dei pazienti. Molti studi hanno utilizzato dati relativi alle variabili personali dei pazienti, agli effetti tossici dei farmaci e agli aspetti relativi alla qualità di vita per promuovere l'aderenza e per orientare gli interventi del personale sanitario in tale direzione. Schneider, Adams & Gosselin (2014) hanno sperimentato un modello di assistenza personalizzata eseguita per via telefonica una volta a settimana per il primo mese di trattamento e due volte al mese per i 6 mesi successivi. Hanno utilizzato la Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS), con lo scopo di fornire informazioni complete per la valutazione dei sintomi. Lo strumento ha dimostrato affidabilità e validità con i malati di cancro e può essere completato in 15 minuti, le informazioni raccolte sono state utilizzate per guidare l'intervento di coaching infermieristico. Sono state poste, inoltre, domande per quanto riguarda le esperienze di malattia (effetti sintomi/collaterali, complessità di regime), le interazioni con gli altri (famigliari, amici, operatori sanitari), la disponibilità di un caregiver, risorse informative presenti e mancanti, le funzioni cognitive, lo stato d'animo e la depressione.

La qualità di vita è stata studiata utilizzando il QLQ-30 (elaborato dall' Organizzazione europea per la ricerca e Trattamento del Cancro – EORTC) al fine di trovare una relazione (risultata nulla) tra qualità di vita e aderenza al trattamento (Figueiredo & Forones 2014). La stessa scala è stata utilizzata da Timmers. et al. (2014) per orientare interventi di promozione ed educazione personalizzati in relazione alle esigenze dei singoli pazienti. Questo utilizzo sembra essere, alla luce dei risultati ottenuti, il più appropriato.

Esplorare questi campi è stato fondamentale per individuare strategie di promozione dell'aderenza adatte alle esigenze individuali. Tuttavia gli studi effettuati attraverso l'utilizzo di queste scale non ha permesso di individuare nuovi indicatori di aderenza al trattamento chemioterapico orale.

CONCLUSIONI

Lo studio ha mostrato una serie di indicatori sia oggettivi che soggettivi. Alla domanda di ricerca è stato possibile rispondere che non esiste un unico indicatore di aderenza e soprattutto non esiste un indicatore che,

utilizzato da solo, possa fornire dati validi e completi. La misurazione della aderenza dei pazienti al trattamento chemioterapico è ottenuta attraverso il ricorso a più indicatori e dunque a più strumenti di valutazione contemporaneamente. Infatti solo due studi (Anderson et al. 2015; Simons et al. 2011) hanno utilizzato un unico strumento per valutare l'aderenza.

La maggior parte degli studi ritrovati utilizza sia metodi diretti che indiretti. Questi ultimi, nonostante la poca oggettività, risultano essere più economici, più facili da utilizzare e soprattutto coinvolgono maggiormente il paziente, permettendogli di raggiungere quella consapevolezza in merito al tipo di farmaco, ai suoi effetti collaterali ed ai suoi benefici che lo porteranno alla concordanza, cioè ad accettare la terapia (Cushing & Metcalfe, 2007) e alla persistenza cioè mantenere nel tempo l'aderenza al regime terapeutico (Guth et al. 2012). A riguardo dei metodi indiretti un dato importante emerso dallo studio è stato quello relativo ai self report. Questi risultano essere lo strumento più utilizzato tra gli articoli analizzati, permettono di valutare quegli aspetti di maggior interesse per il personale sanitario sui quali poter lavorare per garantire ed educare alla aderenza il paziente (Figueiredo Jr & Forones 2014, Timmers et al. 2014; Walter et al. 2014; Gebbia et al. 2013; Bhattacharya et al. 2012; Timmers et al 2011; Sommers, Miller, Berry, 2012; Agboola et al 2014; Schneider et al. 2014; Spoelstra et al 2013).

La particolare attenzione posta all'aspetto soggettivo della aderenza, ossia alla concordanza, rivela come questa richieda una attenzione alla persona, ovvero un approccio personalizzato, una continuità assistenziale, un supporto familiare e psicologico, l'attivazione di strategie funzionali di autocura, un contatto diretto con il personale, un approccio multidisciplinare che garantisca una comunicazione terapeutica (Neven et al. 2014; Palmieri & Barton, 2007; Miaskowski et al. 2008; Holmes & Lenz, 1997). Una comunicazione instaurata in un setting temporale e spaziale molto veloce e piccolo, riconducibile a quello che in letteratura viene individuato come lo Small Talk, ossia quella tipologia di discorso che aiuta a realizzare obiettivi sociali come "mettere" le persone a proprio agio, permettere la costruzione di una connessione, ottenere l'approvazione dell'altro predisponendolo alla propria prospettiva (Tracy and Naughton's 2000). Questa piccola conversazione è quella che riempie o evita il silenzio e quindi scoraggia una situazione in cui il silenzio potrebbe essere percepito come scomodo, scortese e demotivante (McCarthy, 2000). Questo tipo di approccio può aiutare concretamente il paziente a stare dentro la terapia consentendogli la capacità di attivare una serie di strategie comportamentali favorevoli all'aderenza. McDonald (2016) attraverso uno studio esplorativo ha studiato l'importanza dello small talk attuato dall'infer-

miere nel raggiungimento degli obiettivi e come questo tipo di conversazione sia patrimonio di un infermiere esperto. L'autore ha descritto come degli infermieri esperti in small talk riescono a deviare la conversazione da un contesto rigorosamente medico a quello delle preoccupazioni del paziente, riuscendo così a personalizzare possibili soluzioni e/o alternative alla situazione problematica. Il differente approccio teorico tra la medicina e la infermieristica produce una differenza nella gestione delle differenti situazioni della pratica clinica (Johnson, 1993).

Dopo quanto emerso è facile capire come il percorso verso l'aderenza sia strutturabile mediante il ricorso al concetto di "concordanza" nella pratica clinica. La concordanza rappresenta un modello radicale di cura che sfida gran parte della formazione clinica a cui molti sono stati sottoposti. Passare dalla considerazione degli indicatori di aderenza a quelli di concordanza significa esaminare dettagliatamente i processi assistenziali attualmente in uso prediligendo l'aspetto squisitamente personale e quindi soggettivo (Cushing & Metcalfe, 2007).

Un paziente oncologico in trattamento con chemioterapico orale che esprime concordanza e quindi aderenza, che conosce il proprio regime terapeutico e la sua importanza, che assume un ruolo da protagonista nella gestione e nella valutazione del proprio trattamento è un paziente che avrà un approccio più sereno verso la propria condizione. Il raggiungimento di tali obiettivi permetterà di evitare costi inutili in termini sia di salute che economici non solo per il singolo paziente ma anche per l'intero sistema sanitario (Schneider, Adams, & Gosselin, 2014).

È utile considerare la possibilità di uscire dai confini dettati dagli attuali processi assistenziali e pianificare interventi che, con l'aiuto dei moderni sistemi tecnologici, riescano ad essere di supporto e di aiuto ai pazienti anche a distanza. In questo modo potranno essere sfruttati al massimo i benefici offerti dall'assunzione di farmaci chemioterapici orali (Working Party, 1997). La maggior parte dei paesi spende molto del proprio budget sanitario in materia di farmaci, una parte è anche spesa per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci, ma in realtà, l'uso più efficiente delle risorse potrebbe essere quello di migliorare l'uso di farmaci già esistenti attraverso una migliore qualità di prescrizione e l'ottimizzazione dell'aderenza (Mathes, Pieper, Antoine & Eikermann, 2014).

BIBLIOGRAFIA

- Novel Mobile Phone-Based Intervention: Study Design of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 3(4): 79-100.
- Anderson, K. R., Chambers, C.R., Lam, N., Yau, P.S., Cusano, F., Savoie, M.L., Sheikh, N. (2015). Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 21(1): 19-25.
- Bassan F., Peter F., Houbre B., Brennstuhl M.J., Costantini M., Speyer E. & Tarquinio C. (2014). Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *European Journal of Cancer Care*. 23: 22-35.
- Bhattacharya, D., Easthall, C., Willoughby, K.A., Small, M., Watson, S. (2012). Capecitabine non-adherence: Exploration of magnitude, nature and contributing factors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 18(3): 333-342.
- Bourmaud A, Henin E, Tinquaut F, Regnier V, Hamant C, Colomban O, You B, Ranchon F, Guitton J, Girard P, Freyer G, Tod M, Rioufol C, Trillet-Lenoir V, Chauvin F. (2015). Adherence to oral anticancer chemotherapy: What influences patients' over or non-adherence? Analysis of the OCTO study through quantitative-qualitative methods. *BMC Res Notes*. Jul 4(8):291.
- Chin R, Lee BY. (2008). Economics and patient reported outcomes, *Principles and practice of clinical trial medicine*. Elsevier Inc; 2008;145±66.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* ;11:44-47
- Cushing, A., Metcalfe, R. (2007). Optimizing medicines management: from compliance to concordance. *Therapeutics and clinical risk management*. 3(6): 1047-1058.
- Damiani G., Silvestrini G., Federico B., Cosentino M., Marvulli M., Tirabassi F, et. al. (2013) A systematic review on the effectiveness of group versus single-handed practice. *Health Policy*. Nov;113(1-2):180-7. doi:10.1016/j.healthpol.2013.07.008 PMID:23910731
- Darkow T., Henk H.J, Thomas S.K, Feng W., Baladi J.F, Goldberg G.A, Hatfield A., Cortes J. (2007) Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmaco Economics*. 25(6): 481-496.
- Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. (2011). Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. Oct; 2(4):137±44. doi: 10.4103/2229-3485.86879 PMID:
- Egger M, Smith GD, Altman DG. (2008). Principles of and procedures for systematic reviews. In: *Systematic reviews in health care*. Hoboken: BMJ Publishing Group; 23-42.
- Figueiredo Jr AG, Forones NM (2014). Study on adherence to capecitabine among patients with colorectal cancer and metastatic breast cancer. *Arq Gastroenterol*. 51(3):186-91.

Agboola, S. , Flanagan, C. , Searl, M., Elfiky, A. , Kvedar, J. , & Jethwani, K. (2014). Improving Outcomes in Cancer Patients on Oral Anti-Cancer Medications Using a

- Gebbia, V., Bellavia, M., Banna, G.L., Russo, P., Ferrà, F., Tralongo, P., Borsellino, N. (2013). Treatment Monitoring Program for Implementation of Adherence to Second-Line Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 14(4), 390-398.
- Guth, U., Myrick, M.E., Kilic, N., Eppenberger-Castori, S., Schmid, S.M. (2012). Compliance and persistence of endocrine adjuvant breast cancer therapy. *Breast Cancer Treat*. 131: 491-499.
- Hackshaw, M.D., Nagar, S.P., Parks, D.C., Miller, L.N (2014). Persistence and Compliance with Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Within a U.S. Administrative Claims Database. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 20 (6), 603-610.
- Hartigan K. (2003). Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 7: 21-24
- Haynes, R.B., Yao, X., Degani, A., Kripalani, S., Garg, A., McDonald, H.P. (2005). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database of Systematic Reviews*. 19(4).
- Higgins JP, Altman DG. (2008). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S.(editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]. Wiley Online Library. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine*. 2000 Aug 15;25(16):2114-25. PMID:10954644
- Holmes, K.L., Lenz, E.R (1997). Perceived self-care information needs and information-seeking behaviors before and after elective spinal procedures. *Journal of Neuroscience Nursing*. 29(2): 79-85.
- Johnson, R. (1993). Nurse practitioner-patient discourse: Uncovering the voice of nursing in primary care practice. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice: An International Journal*, 7, 143-163.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. Jul 21;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Mathes, T., Antoine, S.L., Pieper, D. & Eikermann, M. (2014). Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 40: 102-108.
- McCarthy, M. (2000). Mutually captive audiences: Small talk and the genre of close-contact service encounters. In J. Coupland (Ed.), *Small talk* (pp. 84-110). Harlow, UK: Pearson Education.
- Macdonald L.M. (2016). Expertise in Everyday Nurse-Patient Conversations: The Importance of Small Talk. *Global Qualitative Nursing Research*. Volume 3: 1-9. DOI: 10.1177/2333393616643201
- Miaskowski C., Paul S.M, Cooper B.A, Lee K., Dodd M., West C., Aouizerat B.E, Swift P.S, Wara W. (2008). Trajectories of fatigue in men with prostate cancer before, during, and after radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 35(6):632-643.
- Mitchell, G., Porter, S. & Manias, E. (2014). Adherence to oral chemotherapy: a review of the evidence. *Cancer nursing practice*. 13(4): 26-28.
- Morisky DE, Ang A, Krousel Wood M, Ward HJ.(2008).“Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting”. *J Clin Hypertens*. 10(5):348-354.
- Neven, P., Markopoulos, C., Tanner, M., Marty, M., Kreienberg, R., Atkins, L., Franquet, A., Gnant, M., Neciosup, S., Tesarova, P., Barni, S., Deschamp, V. (2014). The impact of educational materials on compliance and persistence rates with adjuvant aromatase inhibitor treatment: First-year results from the Compliance of Aromatase Inhibitors Assessment In Daily practice through Educational approach (CARIATIDE study. *The Breast*. 23(4): 393-399.
- Palmieri, F.M, Barton D.L (2007). Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing*. 23(2): 17-22.
- Partridge, A.H., Avorn, J., Wang, P.S. & Winer, E.P. (2002). Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. *Journal of the National Cancer Institute*. 94(9):652-661.
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*;59(1):56-66. doi: 10.3322/caac.20004.
- Schneider, S.M., Adams, D.B. & Gosselin, T. (2014). A Tailored Nurse Coaching Intervention for Oral Chemotherapy Adherence. *Journal of advanced practitioner in oncology*. 5(3):163-172.
- Schneider, S.M., Hess, K. & Gosselin, T. (2011). Interventions to promote adherence with oral agents. *Semin Oncol Nurs* 27(2): 133-141.
- Simons, S., Ringsdorf, S., Braun, M., Mey, U.J., Schwindt, P.F., Ko, Y.D., Schmidt-Wolf, I., Kuhn, W., Jaehde, U. (2011). Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 19:1009-1018.
- Sommers, R.M., Miller, K., Berry, D.L. (2012). Feasibility Pilot on Medication Adherence and Knowledge in Ambulatory Patients With Gastrointestinal Cancer. *Oncology Nursing Forum*. 39 (4): 373-379.
- Spoelstra S, Given B, Given C et al (2013) An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. *Cancer Nursing Journal*. 36, 1, 18-28.
- Timmers, L., Boons, C., Mangnus, D., Moes, J.E., Swart, E.L., Boven, E., Smit, E.F., Hugtenburg, J.G. (2011). The use of erlotinib in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *BMC cancer*. 11: 284-290.
- Tracy, K., & Naughton, J. (2000). Institutional identity-work: A better lens. In J. Coupland (Ed.), *Small talk*

- (pp. 62–84). Harlow, UK: Pearson Education Ltd.
- Walter, T., Wang, L., Chuk, K., Ng, P., Tannock, I.F., Krzyzanowska, M.K. (2014). Assessing adherence to oral chemotherapy using different measurement methods: Lessons learned from capecitabine. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 20(4), 249-256.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. (2014) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non randomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Available at http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp accessed 17 feb 2017).
- Working Party (1997). From compliance to concordance: Achieving shared goals in medicine taking. Report of the Working Party. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

