

Ruolo dei nuovi device “intelligenti” nell’educazione ed aderenza del bambino asmatico

The role of smart devices in the education and adherence of children with asthma

Giuliana Ferrante¹, Salvatore Fasola², Laura Montalbano², Giovanna Cilluffo², Velia Malizia², Stefania La Grutta²

¹Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro”, Università degli Studi di Palermo

²Istituto per la Ricerca e l’Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

Corrispondenza: Giuliana Ferrante **e-mail:** giuliana.ferrante@unipa.it

Riassunto: Una buona aderenza al trattamento è fondamentale per il mantenimento del controllo dell’asma e di una buona qualità di vita. La cosiddetta “gestione elettronica” della salute (*e-Health*), è emersa recentemente come un’area promettente di ricerca con l’intento di migliorare la qualità delle cure e l’aderenza al trattamento nelle patologie croniche. Nell’ambito dell’asma, la *e-Health* comprende una varietà di strumenti che offrono il vantaggio di tenere traccia dei sintomi e dell’uso dei farmaci, impostare promemoria, migliorare la tecnica inalatoria e fornire educazione sull’asma. I *device* “intelligenti” sfruttano tecnologie avanzate basate sull’intelligenza artificiale che possono supportare gli operatori sanitari nella gestione dell’asma e consentire ai pazienti di ottenere un migliore controllo della malattia. Una serie di *device* “intelligenti” quali dispositivi di monitoraggio elettronico, applicazioni per dispositivi mobili, promemoria elettronici, *serious games*, è stata testata nell’asma in età pediatrica con risultati variabili che attualmente hanno limitato la loro diffusa adozione nella vita reale, principalmente a causa dell’eterogeneità degli studi disponibili e della mancanza di dati di efficacia a lungo termine. I *device* “intelligenti” hanno infatti un potenziale impatto positivo sull’autogestione dell’asma nei bambini e negli adolescenti, migliorando l’aderenza al trattamento e gli esiti della malattia. Tuttavia, mancano ancora dati sufficienti per supportarne l’adozione diffusa nella pratica clinica.

Parole chiave: asma, dispositivi intelligenti, educazione, aderenza, controllo, terapia.

Summary: High levels of adherence to treatment are essential for maintaining asthma control and satisfactory quality of life. The so-called “electronic health” (*e-Health*) has recently emerged as a promising area of research with the aim of improving the quality of care and adherence to treatment in chronic diseases. *E-Health* includes a variety of tools that offer the advantage of tracking asthma symptoms and drug use, setting reminders, improving inhalation technique and providing education. The smart devices exploit advanced technologies based on artificial intelligence that can support healthcare professionals in the management of asthma and allow patients to obtain better control of the disease. A series of smart devices such as electronic monitoring devices, applications for mobile devices, electronic reminders, serious games, have been tested in pediatric asthma with variable results that currently have limited their widespread adoption in real life, mainly due to the heterogeneity of the available studies and the lack of long-term efficacy data. Indeed, smart devices have the potential to positively impact on the self-management of asthma in children and adolescents, improving adherence to treatment and disease outcomes. However, there is still insufficient evidence to support their widespread adoption in clinical practice.

Keywords: asthma, smart devices, education, adherence, control, treatment.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha sempre più frequentemente individuato una delle principali cause del mancato controllo dell’asma pediatrico nella limitata capacità di autogestione della patologia. Essere in grado di autogestire l’asma significa conoscere la patologia, imparare a riconoscere i propri sintomi, i fattori scatenanti, e soprattutto imparare ad eseguire il trattamento in modo corretto e tempestivo. Una buona aderenza al trattamento è infatti fondamentale per il mantenimento del controllo dell’asma e di una buona qualità di vita. L’identificazione degli interventi utili a promuovere l’aderenza al trattamento e l’autogestione dell’asma è essenziale per ottenere il controllo dei sintomi. Tuttavia, la maggior parte degli

studi condotti finora non ha mostrato risultati soddisfacenti, principalmente perché questi interventi sono complessi e non facilmente trasferibili alla pratica clinica quotidiana.

La cosiddetta “gestione elettronica” della salute, definita come *e-Health*, è emersa recentemente come un’area promettente di ricerca con l’intento di migliorare la qualità delle cure e l’aderenza al trattamento nelle patologie croniche. Nell’ambito dell’asma, la *e-Health* comprende una varietà di strumenti che offrono il vantaggio di tenere traccia dei sintomi e dell’uso dei farmaci, impostare promemoria, migliorare la tecnica inalatoria e fornire educazione sull’asma.

USO DEI DEVICE “INTELLIGENTI” NELL’ASMA IN ETÀ PEDIATRICA: STATO DELL’ARTE

Una serie di *device* “intelligenti” è stata testata nell’asma in età pediatrica con risultati variabili che attualmente hanno limitato la loro diffusa adozione nella vita reale, principalmente a causa dell’eterogeneità degli studi disponibili e della mancanza di dati di efficacia a lungo termine (1). I principali *smart device* comprendono: dispositivi di monitoraggio elettronico; applicazioni per dispositivi mobili (App); promemoria elettronici; *serious games* (figura 1). Tali strumenti vengono di seguito definiti in base alle loro caratteristiche essenziali:

- dispositivi di monitoraggio elettronico, dispositivi elettronici che si collegano agli inalatori, direttamente o mediante app specifiche, consentendo il monitoraggio dell’uso del farmaco da parte del paziente attraverso la registrazione dei tempi e del numero delle attuazioni del farmaco. I *device* più sofisticati possono inoltre fornire informazioni sulla tecnica inalatoria, che rappresentano un prezioso *feedback* per il paziente al fine di verificare l’avvenuta corretta inalazione del farmaco (2).
- App, applicazioni create per dispositivi mobili come *smartphone* e *tablet* che, in ambito sanitario, rappresentano strumenti utili nella gestione delle malattie croniche. Nel caso delle patologie respiratorie, le App più sofisticate possono svolgere molteplici funzioni: elaborare dati sull’aderenza al trattamento, fornire informazioni relative alla qualità dell’aria, alle conte polliniche, alle previsioni meteorologiche (3).
- Promemoria elettronici, dispositivi elettronici che, attraverso un sistema di *alerting*, consentono al paziente di ricordare quando eseguire la terapia. Alcuni *device* possono essere connessi a dispositivi mobili e sfruttare il calendario degli eventi/appuntamenti con orari configurabili sul server e programmabili sulla base del piano di cura (4).
- *Serious games*, videogiochi di nuova generazione progettati per la formazione di pazienti e professionisti in ambito sanitario. Nei bambini con asma l’uso di tali strumenti ha l’obiettivo di favorire la conoscenza della malattia attraverso giochi divertenti e coinvolgenti e sistemi premianti per sviluppare abilità utili alla gestione della stessa (fattori di rischio, tecnica inalatoria, trattamento) (5).

Le diverse tipologie di *device* “intelligenti” sono spesso usate in combinazione, come nel caso delle App associate a dispositivi *Bluetooth* e a dispositivi di monitoraggio elettronico per il controllo in remoto, ed a sistemi elettronici di promemoria.

Diversi studi hanno mostrato una buona predisposizione all’uso dei dispositivi “intelligenti”, sia da parte dei bambini e dei *caregiver*, sia da parte dei medici, nonostante le preferenze e le necessità degli utilizzatori rimangano molto diversificate (6). Tra le criticità più comunemente evidenziate, riguardo all’effettiva implementazione dei dispositivi “intelligenti” nella pratica clinica, vi sono problemi di natura tecnica (ad esempio di connettività e di trasmissione delle informazioni) e possibili problemi di sicurezza e di confidenzialità dei dati (7).

Riguardo all’efficacia dei dispositivi “intelligenti”, numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni, rimarcando un progressivo interesse scientifico in tale ambito. Alcuni studi randomizzati controllati hanno evidenziato un miglioramento significativo nella sola aderenza (8), mentre altri hanno colto miglioramenti significativi anche su altri esiti clinici come ad esempio il controllo dell’asma e il numero di riacutizzazioni (4). Più in generale, gli strumenti



Fig. 1: I device “intelligenti”.

| Tab.1: Tipologie di dispositivi “intelligenti” per promuovere l’educazione e l’aderenza nel bambino asmatico. | | | |
|--|--|--|--|
| Tipologia di dispositivo | Caratteristiche | Punti di forza | Punti di debolezza |
| Dispositivi di monitoraggio elettronico | Dispositivi solitamente collegati agli inalatori che registrano i tempi e il numero delle attuazioni del farmaco, e talvolta anche la tecnica di esecuzione. | <ul style="list-style-type: none"> - Non necessitano di particolare collaborazione/conoscenza da parte dell’utilizzatore - Utili per migliorare l’aderenza | <ul style="list-style-type: none"> - Possono essere danneggiati o smarriti - Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici |
| Applicazioni per dispositivi mobili | Applicazioni per <i>smartphone</i> e <i>tablet</i> che possono svolgere molteplici funzioni, come raccogliere informazioni sui sintomi e sui fattori di rischio ed elaborare dati sull’aderenza. | <ul style="list-style-type: none"> - Buona predisposizione all’utilizzo da parte degli utilizzatori - Utili per migliorare l’aderenza | <ul style="list-style-type: none"> - Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici - Limitato accesso durante le lezioni a scuola - Uso non validato in contesti clinici - Mancanza di regolamentazione per la gestione dei dati sensibili |
| Promemoria elettronici | Dispositivi audio-video che, attraverso un sistema di <i>alerting</i> , consentono al paziente di ricordare quando eseguire la terapia. | <ul style="list-style-type: none"> - Generalmente semplici e di basso costo - Utili per migliorare l’aderenza | <ul style="list-style-type: none"> - Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici |
| <i>Serious games</i> | Videogiochi di nuova generazione progettati per favorire la conoscenza della malattia attraverso giochi divertenti e coinvolgenti e sistemi premianti | <ul style="list-style-type: none"> - Buona predisposizione all’utilizzo da parte degli utilizzatori - Utili per migliorare l’educazione all’asma | <ul style="list-style-type: none"> - Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici |

di monitoraggio elettronico si sono rivelati molto utili per classificare gli asmatici controllati e non controllati rispetto al livello di aderenza, per ridefinire i livelli di terapia, e per identificare bambini con asma grave (9). Per quanto concerne invece i *serious games*, generalmente progettati per l'educazione all'asma, diversi studi sono concordi nel riportare chiari miglioramenti nella conoscenza della malattia ma scarsi effetti sui comportamenti e sugli esiti clinici (10). In **tabella 1** vengono riassunte caratteristiche, punti di forza e punti di debolezza delle principali tipologie di dispositivi "intelligenti" per promuovere l'educazione e l'aderenza nel bambino asmatico.

Gli studi finora condotti sono piuttosto eterogenei in termini di tipologia di intervento ed esiti clinici considerati; in generale, le tecnologie che includono maggiori funzionalità interattive e di *feedback* in tempo reale sono risultate associate a risultati migliori. Tuttavia, i risultati riportati sono ancora piuttosto deboli e contrastanti, e sono affetti da un certo grado di incertezza legata a potenziali *bias*, inerenti ad esempio all'assenza di studi in cieco (11) e alla carenza di stime di effetto valutate a lungo termine (1). Le difficoltà riscontrate nell'identificare effetti significativi potrebbero anche essere dovute alla presenza di "artefatti" nelle misure di aderenza prodotte e negli stessi esiti sanitari. Per esempio, una maggiore aderenza alla terapia di fondo potrebbe essere osservata durante i periodi caratterizzati da sintomi più frequenti e severi, suggerendo in questo caso una relazione inversa tra le due variabili.

ALGORITMI DI MACHINE LEARNING DEI DEVICE "INTELLIGENTI" PER LA GESTIONE DELL'ASMA

I *device* "intelligenti" sfruttano tecnologie avanzate basate sull'intelligenza artificiale (IA) che possono supportare gli operatori sanitari nella gestione dell'asma e consentire ai pazienti di ottenere un migliore controllo della malattia. Algoritmi di *machine learning* (ML) sono stati impiegati nello sviluppo di *device* "intelligenti" per la gestione dell'asma. Il ML è una branca dell'IA che utilizza metodi statistici per migliorare la *performance* di un algoritmo nell'identificare un *outcome* di interesse. Il ML studia la costruzione di algoritmi che possano apprendere da un insieme di dati con il fine ultimo di fornire delle predizioni, generando così in modo induttivo un modello basato sulle informazioni campionarie.

Alcuni dispositivi sono progettati per essere collegati agli inalatori e per monitorare efficacemente la tecnica e la frequenza dell'inalazione, catturando parametri come il volume di inspirazione, il tempo di inspirazione e la gestione dell'inalatore da parte del paziente. Altri dispositivi invece permettono il monitoraggio giornaliero della funzione polmonare (PEF e/o FEV₁). Una volta raccolti i dati, i sistemi di IA uniti ad algoritmi di ML permettono l'apprendimento e l'elaborazione in tempo reale dell'informazione fornendo immediatamente un *feedback* al paziente. Un algoritmo che utilizza l'analisi acustica tempo-frequenza è stato recentemente sviluppato per rilevare automaticamente il corretto uso dell'inalatore pressurizzato. L'algoritmo sviluppato ha mostrato un'accuratezza complessiva del 99,7% dimostrando come l'uso dell'IA abbia dei risvolti clinici importanti nel monitoraggio dell'asma (12). Altri algoritmi di ML in combinazione con tecnologie avanzate di sensori basate sull'IA hanno dimostrato di migliorare l'aderenza, la tecnica inalatoria e il controllo dell'asma (4,13).

Recentemente diversi algoritmi sono stati sviluppati all'interno di applicazioni mobili per *smart device* destinati all'uso nei bambini con asma. *DragONE* è un'applicazione mobile innovativa che interfacciandosi con uno spirometro portatile grazie all'algoritmo implementato al suo interno restituisce l'esito della spirometria attraverso pittogrammi di semplice comprensione per bambini (draghetto rosso = spirometria patologica; draghetto verde = spirometria normale) (14).

Blowfish è un'altra applicazione mobile recentemente sviluppata. L'App cattura le frequenze emesse, a seguito del soffio del bambino, dallo *smart device* "vortex whistle" che altro non è che un vero e proprio fischiello. Il suono prodotto dal fischiello viene captato dal microfono dello *smartphone* e gli algoritmi di IA, di cui è dotata l'app, restituiscono una stima del PEF. L'utente

riceve così un *feedback* immediato sottoforma di percentuale della *performance* svolta (15). *AsthmaCare* è un'app interattiva che fornisce promemoria giornalieri per l'uso di farmaci; le icone, il codice colore e linguaggio usato sono comprensibili per bambini in età scolare. Installando l'app, gli utenti attivano il loro piano di trattamento dell'asma personalizzato che viene modificato attraverso la registrazione dei sintomi respiratori e dell'uso dei farmaci al bisogno (16). Gli effetti benefici evidenziati dai diversi studi sostengono la promozione e l'implementazione di *smart device* innovativi basati su algoritmi di autoapprendimento per una migliore gestione dell'asma pediatrico.

I DEVICE “INTELLIGENTI” NELL'EDUCAZIONE TERAPEUTICA DEL BAMBINO ASMATICO

Nell'ultimo ventennio, gli strumenti a supporto dell'educazione terapeutica si sono moltiplicati, beneficiando del rapido sviluppo delle nuove *Information Communication Technologies*, le quali rappresentano un'opportunità per la trasmissione al paziente delle informazioni di cui necessita per conoscere e gestire efficacemente la propria malattia. L'educazione terapeutica è infatti un processo indispensabile per la gestione delle patologie croniche, come l'asma, accompagnando il paziente e la famiglia lungo tutto il percorso dalla diagnosi all'accettazione della terapia. Il processo “[...] implica attività organizzate di sensibilizzazione, informazione e, in particolare, di apprendimento all'autogestione [...], forma il paziente affinché possa acquisire un ‘sapere, saper fare e un saper essere’ adeguato per raggiungere un equilibrio tra la sua vita e il controllo ottimale della malattia [...], è un processo continuo che fa parte integrante della cura” (17). L'educazione terapeutica è dunque in grado di generare un processo di *empowerment* della persona, attraverso la conquista della consapevolezza del sé e del controllo delle proprie scelte in relazione allo stato di salute/malattia. Partendo dalle caratteristiche bio-psico-sociali, il paziente non solo acquisisce delle conoscenze, ma viene motivato a gestire in prima persona la propria patologia.

Ai mezzi più tradizionali di erogazione dell'educazione terapeutica nei pazienti con malattie croniche si stanno sempre più affiancando strumenti innovativi, come siti *internet* e *App* dedicate, sfruttando la diffusione d'uso di *smartphone* e *tablet*, anche in età pediatrica. Ad oggi, ci sono crescenti evidenze a sostegno della *e-health* come prezioso strumento per promuovere l'*empowerment* e l'autogestione del paziente (18). Le *App* rappresentano, ad esempio, una potente soluzione recentemente utilizzata in diversi studi interventistici sull'autogestione dell'asma, soprattutto negli adolescenti (19). Infatti, i programmi tradizionali di educazione terapeutica che prevedono attività frontali di formazione risentono spesso di problemi di accessibilità per i pazienti, mentre, l'utilizzo di questi nuovi strumenti consente di accedere autonomamente alle informazioni di cui si necessita, in qualunque momento e da casa. Inoltre, predisporre siti internet di riferimento o *App* dedicate per i pazienti consente di ridurre il rischio di ricevere informazioni contraddittorie o confondenti e garantisce che tutti fruiscano dello stesso trattamento accedendo ad informazioni approfondite e soprattutto *evidence-based*. Di recentissimo sviluppo e studio sono infine i *serious games* che consentono attraverso il gioco l'apprendimento dei diversi aspetti legati alla patologia, favorendo una migliore conoscenza e gestione della stessa (20).

Dunque, se da un lato educare il paziente rappresenta il punto di partenza del processo di cambiamento necessario a convivere con la malattia, dall'altro le nuove tecnologie consentono di verificare gli *outcome* di salute del paziente e rinforzare l'apprendimento. Pertanto, sviluppare e promuovere un approccio combinato che consideri i *device* “intelligenti” al servizio dell'educazione terapeutica all'interno del percorso di cure, potrebbe rappresentare una valida strategia per implementare l'autogestione del bambino con asma.

EFFETTI SULL'ADERENZA AL TRATTAMENTO NEL BAMBINO ASMATICO

Negli ultimi anni sono stati testati diversi tipi di intervento con l'intento di migliorare l'aderenza alla terapia di fondo nell'asma pediatrico attraverso l'uso di tecnologie digitali innovative. L'uso di dispositivi elettronici in grado di registrare il tempo ed il numero di somministrazioni della terapia di fondo è stato studiato in un *trial* clinico randomizzato (RCT) di 6 mesi su 220 bambini di età scolare affetti da asma persistente. I bambini nel gruppo di intervento, che hanno utilizzato un *device* dotato di una funzione di promemoria audiovisivo, hanno mostrato una percentuale di aderenza mediana significativamente più alta rispetto al gruppo di controllo (84% vs 30%, $p < 0.0001$) (4). Un successivo RCT di 12 mesi ha riportato risultati simili su 209 bambini con asma persistente. A tutti i partecipanti è stato fornito un dispositivo di monitoraggio elettronico che registrava la data e l'ora delle attuazioni del farmaco. Nel gruppo di intervento, messaggi di testo personalizzati venivano inviati quando una dose di farmaco era a rischio di omissione; ciò ha consentito di registrare una maggiore aderenza media rispetto al gruppo di controllo: 69,3% vs 57,3% (differenza 12,0%, IC 95% 6,7% – 17,7%) (21).

Alcuni interventi hanno proposto l'uso di piattaforme *web* che implementano attività educative e modalità di comunicazione interattiva con gli operatori sanitari. Uno studio pilota di 6 mesi su 58 bambini con asma persistente randomizzati a ricevere "usual care" o ad utilizzare un sito *web* interattivo progettato per l'istruzione, il monitoraggio e la comunicazione con i medici delle cure primarie, ha portato ad un miglioramento significativo dell'aderenza monitorata mediante dispositivo elettronico o contatore di dosi nel gruppo di intervento, anche se solo all'interno del sottogruppo di bambini con bassa aderenza (<75%) al basale ($p < 0.01$) (22).

L'utilizzo in ambito medico-sanitario di dispositivi mobili, come *smartphone* e *tablet*, con o senza sensori indossabili, e di tecnologie mobili e di comunicazione *wireless* ha registrato un notevole incremento negli ultimi anni. Nel 2019 sono state segnalate più di 500 *App* per l'asma ma il loro uso in contesti clinici non è ancora stato validato. In uno studio di 12 settimane, 65 bambini in età prescolare con respiro sibilante sono stati randomizzati a ricevere la terapia mediante nebulizzazione tradizionale o tramite un nebulizzatore collegato allo *smartphone* dei genitori grazie a un'*App* e ad un sito *web* interattivo attraverso il quale il pediatra ricordava loro le dosi di farmaco non erogate. Il gruppo di intervento ha mostrato un miglioramento significativo dell'aderenza oggettiva alla terapia di fondo rispetto al gruppo di controllo dopo 4, 8 e 12 settimane (86.67% vs 62.86%, 76.67% vs 51.42% e 67,33% vs 40%, rispettivamente, $p < 0.05$) (23). Più recentemente, l'uso di un programma di educazione terapeutica (*MyTherapeutic Education Program* - MyTEP) integrato con un programma mHealth (mHP - *App* per *smartphone*) in 50 bambini con asma lieve-moderato non è riuscito a dimostrare differenze significative nell'aderenza *self-reported* tra i bambini randomizzati a ricevere MyTEP rispetto a quelli che ricevevano mHP. Questi risultati suggeriscono che l'intervento sarebbe probabilmente più vantaggioso in bambini con asma grave o con scarsa capacità di autogestione della malattia (14).

In merito all'aderenza al trattamento nel bambino con asma, l'uso di tecnologie digitali innovative ha mostrato risultati promettenti. Tuttavia, studi più ampi e rigorosi con valutazioni di *follow-up* post-intervento sono necessari per confermare l'efficacia nel lungo termine, in particolare nei bambini con asma grave e/o difficile da trattare.

CONCLUSIONI

I *device* "intelligenti" hanno un potenziale impatto positivo sull'autogestione dell'asma nei bambini e negli adolescenti, migliorando l'aderenza al trattamento e gli esiti della malattia. Tuttavia, mancano ancora dati sufficienti per supportarne l'adozione nella pratica clinica. Un numero crescente di studi ha analizzato l'implementazione di questi strumenti in contesti di ricerca, ma è necessario affrontare diversi aspetti ancora problematici per fornire ai pediatri raccomandazioni *evidence-based* circa il loro utilizzo nella pratica clinica.

È necessario infatti sviluppare strategie per promuovere l'adozione di questi strumenti per lunghi periodi, soprattutto nelle fasce di popolazione più svantaggiate. Inoltre, affinché un tale approccio abbia successo, i pediatri dovrebbero identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di questi strumenti. L'uso degli *smart device* potrebbe infatti essere utile a migliorare la gestione dei bambini con asma grave o difficile da trattare, in cui la scarsa aderenza alla terapia di fondo aumenta il rischio e la gravità di riacutizzazioni.

In futuro, sarà inoltre necessario implementare adeguati processi di regolamentazione per sviluppare misure di sicurezza nella gestione dei dati sensibili. Ovviamente, i sistemi sanitari dovranno progressivamente adattarsi alla digitalizzazione dell'assistenza al paziente, garantendo le risorse economiche necessarie all'acquisto e alla manutenzione di queste nuove tecnologie, nonché alla formazione del personale sanitario che sarà essenziale per garantire sia la gestione ottimale del dispositivo che la comunicazione con i pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Licari A, Ferrante G, Marseglia GL, et al. *What Is the Impact of Innovative Electronic Health Interventions in Improving Treatment Adherence in Asthma? The Pediatric Perspective.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7:2574-2579.
- (2) Chan AHY, Stewart AW, Harrison J, et al. *Electronic adherence monitoring device performance and patient acceptability: a randomized control trial.* Expert Rev Med Devices 2017; 14:401-11.
- (3) Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, et al. *POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project.* Clin Transl Allergy. 2018; 8:36.
- (4) Chan AH, Stewart AW, Harrison J, et al. *The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial.* Lancet Respir Med. 2015; 3:210-219.
- (5) Bergeron B. *Developing Serious Games.* First edition. Hingham, Mass: Charles River Media 2006.
- (6) Geryk LL, Roberts CA, Sage AJ et al. *Parent and Clinician Preferences for an Asthma App to Promote Adolescent Self-Management: A Formative Study.* JMIR Res Protoc 2016; 5:e229.
- (7) Shields MD, ALQahtani F, Rivey MP, et al. *Mobile direct observation of therapy (MDOT) - A rapid systematic review and pilot study in children with asthma.* PLoS One 2018; 13:e0190031.
- (8) Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. *STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma.* Thorax 2017; 72:347-354.
- (9) Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A, et al. *Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children.* Eur Respir J. 2017; 50.
- (10) Drummond D, Monnier D, Tesnière A, et al. *A systematic review of serious games in asthma education.* Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28:257-265.
- (11) Normansell R, Kew KM, Stovold E. *Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2017; 4:CD012226.
- (12) Taylor TE, Holmes MS, Sulaiman I, et al. *An acoustic method to automatically detect pressurized metered dose inhaler actuations.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014; 2014:4611-4614.
- (13) Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time?* Chest 2016; 150:394-406.
- (14) Montalbano L, Ferrante G, Cilluffo G, et al. *Targeting quality of life in asthmatic children: The MyTEP pilot randomized trial.* Respir Med. 2019; 153:14-19.
- (15) Mikalsen IB, Nassehi D, Øymar K. *Vortex Whistle and Smart Phone Application for Peak Flow Recordings in Asthmatic Children: A Feasibility Study.* Telemed J E Health. 2019; 25:1077-1082.

- (16) Farooqui N, Phillips G, Barrett C, et al. *Acceptability of an interactive asthma management mobile health application for children and adolescents*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114:527-529.
- (17) World Health Organization. Regional Office for Europe (1998). *Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108151>. 1998.
- (18) Bonini M. *Electronic health (e-Health): emerging role in asthma*. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23:21–26.
- (19) Alquran A, Lambert K, Farouque A, et al. *Smartphone applications for encouraging asthma self-management in adolescents: a systematic review*. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15:2403.
- (20) Charlier N, Zupancic N, Fieuws S, et al. *Serious games for improving knowledge and self-management in young people with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Med Inform Assoc*. 2016; 23:230-9.
- (21) Vasbinder EC, Goossens LM, Rutten-van Mölken MP, et al. *e-Monitoring of Asthma Therapy to Improve Compliance in children (e-MATIC): a randomised controlled trial*. *Eur Respir J*. 2016; 48:758-767.
- (22) Wiecha JM, Adams WG, Rybin D, et al. *Evaluation of a web-based asthma self-management system: a randomised controlled pilot trial*. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:17.
- (23) Zhou Y, Lu Y, Zhu H, et al. *Short-term effect of a smart nebulizing device on adherence to inhaled corticosteroid therapy in Asthma Predictive Index-positive wheezing children*. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12:861-868.