



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response

Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica

Marta García-Queiruga¹, Laura María Martínez-López¹, María Isabel Martín-Herranz¹, Teresa Seoane-Pillado², Elena Fernández-Gabriel¹ and Teresa Calleja-Chuclá¹

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Estadística y Epidemiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain.

Abstract

Objective: To assess the level of adherence to treatment with imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response.

Materials and methods: Study conducted on October, 2013 – March, 2014, including patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukaemia on treatment with imatinib in the hospital. Therapeutic adherence was assessed through the standard Morisky-Green Questionnaire and the medication dispensing record. Those patients who did not complete 6 months of treatment and/or did not complete the questionnaire were excluded. Therapeutic response was assessed following clinical guidelines. The descriptive analysis of variables and correlation was conducted through Pearson's Chi-Square Test.

Results: The study included 31 patients. When assessing the level of association between response variables and therapeutic adherence: 1. The highest molecular response was reached by 68.4% of those patients with high adherence, and by 75% of those patients with intermediate adherence. 2. Complete molecular response was achieved by 57.9% of patients with high adherence, and by 58.3% of patients with intermediate adherence. No statistically significant differences were found in response variables between patients with high and intermediate therapeutic adherence. No association was observed between level of adherence and therapeutic response.

Conclusions: We cannot confirm that a different level of therapeutic adherence might have an impact on response to imati-

Resumen

Objetivo: El objetivo es evaluar el grado de adhesión terapéutica a imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica.

Material y métodos: Estudio realizado en octubre 2013-marzo 2014 que incluye a pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib en el hospital. Se evaluó la adhesión terapéutica mediante el cuestionario estandarizado Morisky-Green y el registro de dispensaciones de medicación. Se excluyeron aquellos que no completaron 6 meses de tratamiento y/o no realizaron el cuestionario. La respuesta terapéutica se evaluó siguiendo guías clínicas. Se realizó el análisis descriptivo de variables y correlación mediante test Chi-cuadrado de Pearson.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes. Al evaluar el grado de asociación entre variables de respuesta y adhesión terapéutica: 1. La respuesta molecular mayor fue alcanzada por el 68,4% de los pacientes con alta adhesión y por el 75% de los pacientes con adhesión media. 2. La respuesta molecular completa fue alcanzada por el 57,9% de los pacientes con alta adhesión y por el 58,3% de los pacientes con adhesión media. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de respuesta entre pacientes con adhesión terapéutica alta y media. No se observó asociación entre el grado de adhesión y la respuesta terapéutica.

Conclusiones: No podemos afirmar que el distinto grado de adhesión terapéutica influya en la respuesta al imatinib, aun-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.garcia.queiruga@sergas.es (Marta García Queiruga).

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 8 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.8905



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

nib, though this should be taken into account in cases of therapeutic failure or sub-optimal response.

KEYWORDS

Chronic Myeloid Leukaemia; Therapeutic adherence; Imatinib

Farm Hosp. 2016;40(3):141-149

Contribution to scientific literature

The present article shows the outcomes of a study on therapeutic adherence to imatinib conducted through the Morisky-Green Questionnaire and the medication dispensing record. It included 31 patients diagnosed with chronic myeloid leukaemia in a third level hospital, and the level of therapeutic adherence was assessed, as well as its association with response to treatment. It cannot be concluded that a different level of therapeutic adherence will determine response to treatment; however, we think it should be one more factor to be taken into account in cases of therapeutic failure or sub-optimal response.

Introduction

Chronic Myeloid Leukaemia (CML), also known as Chronic Myelogenous or Granulocytic Leukaemia, is defined as a malignant clonal haematological neoplasia of the pluripotent stem cells¹⁻² included, according to the latest WHO Classification on 2008, within the group of Chronic Myeloproliferative Neoplasias (CMPN).

The introduction of imatinib, a tyrosine-kinase inhibitor (TKI), in the Spanish armamentarium on 2001 represented a dramatic change in CML treatment, allowing an expected survival of up to 88% at 5 years after diagnosis in patients treated in early stages of the disease. Therapy success depends on the adequate treatment compliance, and treatment discontinuations will generally lead to disease recurrence⁴.

Studies conducted in recent years have suggested that non-adherence to treatment with imatinib is frequent, and that it can also have an impact on the course of the disease⁵⁻⁸.

On a Belgian study with 169 patients, treatment adherence was assessed through the BAAS Questionnaire (Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication) adapted to imatinib, interviews with patients, the EVA score, and the count of surplus tablets compared with those prescribed. A third part of patients were considered non-adherent according to the BAAS Questionnaire adapted to imatinib. This questionnaire consisted of a guided clinical interview including 4 questions, where one positive answer to any of the questions represented non-adherence. Only 14% of patients took adequately 100% of the imatinib doses they had been prescribed⁶.

que debería considerarse en casos de fallo terapéutico o respuesta subóptima.

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide crónica; Adherencia terapéutica; Imatinib

Farm Hosp. 2016;40(3):141-149

In another study conducted in the United Kingdom with 87 patients, treatment adherence was assessed through the electronic record of the number of times when medication bottles were opened. Patients who took less than 90% of doses were classified as non-adherent to treatment, and reached a 26% rate of non-adherence⁵.

Subsequently, in a Swedish study with 38 patients, treatment adherence was assessed through an adaptation of the Morisky-Green test, and they only detected 1 non-adherent patient out of the 48 patients included in the study⁹.

The objective of this study was to assess the level of adherence to treatment with imatinib in patients diagnosed with CML within the healthcare area of the study, and its association with therapeutic response.

Methods

Patient data were obtained after the signature of Informed Consents. Those protocols established by the hospital have been followed in order to access clinical record data. The information obtained has been treated in a confidential and anonymous manner, in accordance with the LOPD Act 15/99, dated December, 13th.

Study cohort

All patients diagnosed with CML on active treatment with imatinib at the time of study initiation were included. The period of the study was from October, 2013 to March, 2014. Those patients who had not completed at least 6 months of treatment with imatinib at the time of the study were excluded, as well as those who did not complete the adherence questionnaire and/or did not sign the Consent Form.

Pharmacotherapeutic data were obtained from the Silicon[®] computer application, where the dispensing is recorded in the Hospital Pharmacy Unit, and medical data were obtained from the electronic clinical record through the IANUS[®] application, and from the hard-copy clinical records.

Measurement of therapeutic adherence

Therapeutic Adherence was measured using the medication dispensing record in the Hospital Pharmacy Unit collected in the Silicon[®] application during the whole period of the study. Medication Possession Ratio (MPR) was

estimated according to the number of days of treatment dispensed divided in the number of days elapsed between consecutive appointments in the Pharmacy Unit. The mean number of dispensations per patient was 3.6, because the dispensing period included between 1 and 2 months. Those patients with a MPR between 0.8 and 1.2 were considered compliant with their therapy. Complementarily, the standard 8-question Adherence Questionnaire validated by Morisky-Green¹⁰ was conducted for all patients. Interviews were conducted over the phone, and there was only one interview per patient during the study period. Based on the score scale used by Morisky-Green, we established a score scale according to which those patients with a score over 2 were classified as Patients with Low Adherence; a score between 1 and 2 was classified as Intermediate Adherence, and a score of 0 determined High Adherence to Treatment.

For under-age patients, the questionnaire was answered by parents or guardians responsible for treatment administration.

Measurement of response to treatment

Therapeutic response was evaluated based on national¹¹ and international¹²⁻¹⁴ clinical guidelines for CML management, according to molecular response.

Statistical analysis

A descriptive analysis was conducted on the variables collected in the study. Qualitative variables were expressed as absolute value and percentage, while quantitative variables were described through their mean value and standard deviation, median and range. The association of therapeutic adherence and response variables (Major Molecular Response and Complete Molecular Response) was estimated with Pearson's Chi-Square Test or Fisher's Exact Test, as relevant. The potential correlation between the level of therapeutic adherence and response rate was studied with Spearman's Correlation Coefficient. In the statistical tests used, values of $p < 0.05$ were considered significant.

The analysis was conducted with the SPSS 19.0 Program for Windows.

Results

Forty-three (43) patients diagnosed with CML were identified as being on treatment with imatinib at the time of the study. Three patients were excluded because they had not completed 6 months of treatment at the time of the study, and 9 patients were excluded because they did not answer the questionnaire of treatment adherence. Finally, 31 patients were included in the study.

The mean age of patients at the time of the study was 58 ± 18 years. Out of them, 51.6% were male and 48.4% were female.

A 67.6% of patients had received treatment with hydroxyurea before receiving imatinib; 35.5% had received interferon, and 3.2% had been treated with busulfan.

The mean time of treatment with imatinib up to the time of the study was 56.6 ± 44.4 months.

In terms of molecular response, the lowest value detected for mean BCR-ABL/ABL transcript ratio was $0.326 \pm 1.79\%$, with a minimum of 0.00% (undetectable) and a maximum of 10.0% (in the case of 1 patient who refused to increase the dose above 200 mg). The median value was 0.00%; that is to say, undetectable. Thus, 61.3% of patients reached at least an undetectable value of BCR-ABL/ABL transcript ratio at some point during their treatment with imatinib.

The proportion of patients who reached MMR (Major Molecular Response) during treatment with imatinib was 71.0%, and the mean time elapsed until achieving said level of response was 35.9 ± 34.0 months.

The proportion of patients who reached CMR (Complete Molecular Response) during treatment with imatinib was 58.1%, and the mean time elapsed until achieving said stage was 41.1 ± 38.0 months (Table 1).

The adherence measurement conducted through Pharmacy Dispensing Records over the 6 months of the study classified all patients as having good treatment adherence, because the mean MPR was 1.

Table 1. Demographical Data

	Mean	Range	Median
Age at CML diagnosis	50.2 ± 16.6 years	10-80 years	-
Age at the time of the study			
Gender			
51.6% Male	58.0 ± 18.0 years	14-84 years	-
48.4% Female			
Time from diagnosis until initiation of treatment with imatinib	16.4 ± 25.3 months	0-93 months	1.5 months
Time of treatment with imatinib	56.6 ± 44.4 months	9-149 months	99 months
Time to achieving MMR with imatinib	35.9 ± 34.0 months	5-120 months	22.5 months
Time to achieving CMR with imatinib	41.1 ± 38.0 months	2-132 months	28.5 months

When assessing treatment adherence through the Morisky-Green Questionnaire, 61.3% of patients presented high adherence, 38.7% showed intermediate adherence, and there were no patients with low adherence.

Thus, only one patient answered that he occasionally forgot to take his medication, and three patients acknowledged that they had forgotten to take some doses during the past two weeks. No patients acknowledged they had discontinued treatment without discussing it with their doctors; however, six patients stated they had been willing to discontinue treatment at some point. Six patients stated that sometimes they forgot to take their treatment when they went out or travelled, and only one patient acknowledged that he usually had difficulties to remember taking all his medication.

The assessment of the association between response variables (MMR and CMR) and therapeutic adherence offered the following results:

From those patients who presented high therapeutic adherence according to the Morisky-Green Questionnaire, 68.4% reached MMR; and from those who presented intermediate therapeutic adherence, 75% reached MMR. CMR was reached by 57.9% of patients with high therapeutic adherence and by 58.3% of patients with intermediate therapeutic adherence.

No statistically significant differences were observed in any of the response variables within the group of patients with high and intermediate therapeutic adherence. Thus, no association was observed between the level of treatment adherence according to the Adherence Questionnaire, or according to MPR, and the level of response to treatment.

Regarding the minimum value of BCR-ABL/ABL transcript expression for each patient, and based on the level of adherence, it was observed that the level of response was similar for patients with high and intermediate adherence, except for one patient who refused to take the optimal dose (classified as having good adherence to the 200mg dose by the Adherence Questionnaire and MPR, but underdosed), and who did not reach therapeutic response.

Discussion

The demographical profile of the patients in the study is similar to the one found in bibliography, regarding mean age, gender, and mean time on treatment with imatinib at the time of the study; however, this study did not assess the education level of patients, the level of knowledge they had about their disease, or the level of involvement that they considered having in terms of clinical decisions for their treatment^{5,6,9}.

When analyzing the level of therapeutic adherence, we observed that in the Swedish study assessing the level of therapeutic adherence through the 9-question

MMAS questionnaire developed upon the 8-question Morisky-Green Questionnaire, the rate of patients classified as having good treatment adherence was 97.4%, significantly higher than that detected in our study population through the 8-question Morisky-Green Questionnaire (61.3% with high adherence and 38.7% with intermediate adherence). It is worth pointing out that patients in our study were classified according to three levels of treatment adherence: high, intermediate and low, unlike the Swedish study, where patients were only differentiated in terms of having or not having treatment adherence, without specifying their level of adherence. The higher adherence among the Swedish population regarding other European studies could be determined, in the authors' opinion, by differences in their healthcare system organization, and by demographic and socioeconomic factors⁹.

In the British study by Marin and cols. which evaluated treatment adherence through the electronic record of medication bottle opening and tests to determine the plasma levels of imatinib, the rate of patients with treatment adherence equal or lower to 90% was around 26%, and only 14.2% of patients were classified as having perfect adherence and taking 100% of the prescribed dose⁵.

In the Belgian study by Noens and cols., which evaluated treatment adherence according to interviews with patients and their relatives, visual analogue scale, compliance with appointments and tablet count, two third of patients were classified as having good adherence to treatment⁶, a value similar to the population in our study.

We consider that the rate of patients with high treatment adherence observed in our study is low, and below desirable levels, if we take into account the severity of the condition studied. We must take into account that the duration of treatment with imatinib is prolonged over time, because patients had been on treatment with imatinib for a mean 56.6 months at the time of the study. Previous studies have shown superior adherence rates, around 70% for drugs within the same therapeutic class^{15,16}, and other studies for adherence to chronic non-neoplastic therapies have shown even lower rates, around 40-50%¹⁷.

In the present study, all patients were classified as having good adherence to treatment when assessing MPR. This percentage is very superior to the one observed when analyzing adherence through the Morisky-Green Questionnaire, where only 61.3% of patients were classified as having good treatment adherence. Therefore, we believe that the Pharmacy Dispensation Record and the MPR estimation does not allow to obtain an accurate measure of treatment adherence, and the Morisky-Green Questionnaire is a better indicator for adherence.

We consider that treatment adherence questionnaires should always complement the information obtained through the Pharmacy Dispensing Records at the time of

assessing adherence to a specific treatment. All measures could complete the assessment of treatment adherence, such as tablet count, the use of a visual analogue scale, and even testing in order to determine plasma levels of imatinib, such as conducted by other authors^{5,6}.

Even though it has been observed in previous studies that there is a strong correlation between the level of treatment adherence and the rate of response to treatment^{5,6}, no correlation between both variables has been observed in this study when comparing the response rates in the group of patients with high and intermediate treatment adherence (no patient without adherence), possibly due to the small sample size.

It can't be confirmed that the different level of treatment adherence observed in the group of patients in the study can have any influence on treatment response. However, we believe that at the time of assessing a potential treatment failure or sub-optimal responses to treatment, low treatment adherence should be one more factor to consider among other potential mechanisms of resistance.

More studies are required to allow determining the level of association between adherence and treatment response in chronic therapies including oral cytostatic medications.

Bibliography

1. Steegmann JL, Ramírez A. Selección del segundo y tercer inhibidor en base a criterios clínicos y de laboratorio. En: Cervantes F, Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010. p103-p107.
2. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, Dec 2012;53(12): 2351-2361.
3. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year followup of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054-1061.
4. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
5. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28:2381-2388.
6. Noens L, Van Lierde MA, De BR, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113: 5401-5411.
7. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35:626-630.
8. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011; 86:471-474.
9. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia - a single-center observational study. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):679-85. doi: 10.1007/s00277-011-1359-0. Epub 2011 Nov 3.
10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)*. 2008;10(5):348-354.
11. López Garrido P, Puerta Puerta JM, Portero Frias MA, coordinadores. Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica. Asociación andaluza de hematología y hemoterapia. Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica. 2013. ISBN: 978-84-695-8153-7
12. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27:6041-6051.
13. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108: 1809-1820.
14. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Müller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (Supplement 7): 72-77.
15. González V, Gutiérrez F, Gavira R, Viña MM, Morena MT, Gázquez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2013;37(6):434-440.
16. Olivera-Fernandez, R.; Fernandez-Ribeiro, F.; Pineiro-Corrales, G., Crespo-Diz, C..Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014;38 (6):475-481.
17. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D (2005) Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:296-300.

Aportación a la literatura científica

El presente artículo muestra los resultados de un estudio de adherencia terapéutica a imatinib realizado mediante el cuestionario Morisky-Green y el registro de dispensaciones de medicación. Participaron 31 pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica en un hospital de tercer nivel y se evaluó el grado de adherencia terapéutica, así como su relación con la respuesta al tratamiento. No se ha podido concluir que el distinto grado de adherencia terapéutica condicione la respuesta al tratamiento, sin embargo, creemos que debería ser un

factor más a considerar en casos de fracaso terapéutico o respuesta subóptima.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotenciales¹⁻² encuadrada, según la última clasificación de la OMS de 2008, dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC).

La introducción del inhibidor de tirosín-kinasa (ITK) imatinib en el arsenal terapéutico español en el año 2001, supuso un cambio drástico en el tratamiento de la LMC, permitiendo una supervivencia esperada de hasta el 88% a los 5 años tras el diagnóstico en pacientes tratados en fases iniciales de la enfermedad. El éxito de la terapia depende la correcta adherencia al tratamiento y las discontinuaciones del mismo generalmente conducen a recurrencia de la enfermedad⁴.

Estudios realizados en los últimos años sugieren que la no-adherencia al tratamiento con imatinib es frecuente y que además puede influir en el curso de la enfermedad⁵⁻⁸.

En un estudio belga con 169 pacientes la adherencia al tratamiento fue evaluada mediante el cuestionario BAAS (Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication) adaptado a imatinib, entrevistas a los pacientes, escala EVA y recuento de comprimidos sobrantes en relación a los prescritos. La tercera parte de los pacientes fueron considerados no-adherentes según el cuestionario BAAS adaptado a imatinib. Este cuestionario era una entrevista clínica guiada formada por 4 preguntas, en la que una respuesta positiva a cualquiera de las preguntas constituía no-adherencia. Sólo el 14% tomó correctamente el 100% de las dosis de imatinib que se le había prescrito⁶.

En otro estudio realizado en Reino Unido con 87 pacientes, la adherencia al tratamiento fue evaluada mediante el registro electrónico del número de veces que se realizaba la apertura de los frascos de medicación. Los pacientes que tomaban menos del 90% de las dosis se clasificaron como no-adherentes al tratamiento y alcanzaron una tasa de no-adherencia del 26%⁵.

Posteriormente, en un estudio sueco con 38 pacientes se evaluó la adherencia al tratamiento mediante una adaptación del test de Morisky-Green y solo detectaron 1 paciente no adherente de los 38 incluidos en el estudio⁹.

El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes diagnosticados de LMC pertenecientes al área sanitaria de estudio, y su relación con la respuesta terapéutica.

Métodos

Los datos de los pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado. Se han seguido los protocolos establecidos por el hospital para acceder a los datos de las historias clínicas. La información obtenida ha sido tratada de forma confidencial y anónima, cumpliendo así con la LOPD 15/99, de 13 de Diciembre.

Cohorte del estudio

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMC a tratamiento activo con imatinib en el hospital al inicio del estudio. El periodo de realización del estudio

fue de Octubre 2013 a Marzo 2014. Se excluyeron aquellos pacientes que en el momento del estudio no habían completado al menos 6 meses de tratamiento con imatinib y aquellos a los que no fue posible realizar el cuestionario de adherencia y/o no dieron su consentimiento.

Los datos farmacoterapéuticos fueron obtenidos del aplicativo informático Silicon[®], donde se lleva a cabo el registro de dispensaciones desde el Servicio de Farmacia, y los datos médicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica a través del aplicativo IANUS[®] y de la historia clínica en papel.

Medida de la adherencia terapéutica

La medida de la adherencia terapéutica se llevó a cabo a través del registro de dispensaciones de medicación en el Servicio de Farmacia recogidas en el aplicativo Silicon[®] durante todo el periodo del estudio. La tasa de posesión de la medicación (TPM) se calculó según el número de días de tratamiento dispensados dividido por el número de días transcurridos entre citas sucesivas en farmacia. El número medio de dispensaciones por paciente fueron 3,6 ya que los periodos de dispensación comprendieron entre 1 y 2 meses. Se consideraron adherentes terapéuticos aquellos pacientes para los cuales la TPM se situó entre 0,8 y 1,2. Complementariamente se realizó a todos los pacientes el cuestionario de adherencia estandarizado validado por Morisky-Green¹⁰ de 8 preguntas. Las entrevistas fueron realizadas telefónicamente. Se realizó una sola entrevista por paciente durante el periodo de estudio. Basándonos en la escala de puntuación utilizada por Morisky-Green, establecimos una escala de puntuación según la cual la obtención de una puntuación mayor de 2 se clasificó como paciente con baja adherencia; la obtención de una puntuación entre 1-2 como adherencia media y, la obtención de 0 puntos como alta adherencia al tratamiento.

En pacientes menores de edad el cuestionario fue respondido por los padres o tutores responsables de la administración del tratamiento.

Medida de la respuesta al tratamiento

La respuesta terapéutica se evaluó en base a guías clínicas nacionales¹¹ e internacionales¹²⁻¹⁴ para el manejo de la LMC, según la respuesta molecular.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio, las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje. A su vez, las variables cuantitativas se describen mediante su valor medio y desviación típica, mediana y rango. La asociación de la adherencia terapéutica y las variables respuesta (respuesta molecular mayor y respuesta molecular completa) se estimó con del estadístico Chi-cuadrado de Pearson o el

test exacto de Fisher según procediese. La posible correlación entre el grado de adherencia terapéutica y la tasa de respuesta se estudió con el coeficiente de correlación rho de Spearman. En los test estadísticos empleados se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

El análisis se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows.

Resultados

Se identificaron 43 pacientes diagnosticados de LMC a tratamiento con imatinib en el momento del estudio. Tres pacientes se excluyeron por no haber completado 6 meses de tratamiento en el momento del estudio y 9 pacientes se excluyeron por no responder al cuestionario de adherencia terapéutica. Finalmente 31 pacientes se incluyeron en el estudio.

La edad media de los pacientes en el momento del estudio fue de 58 ± 18 años. El 51,6% eran hombres y el 48,4% mujeres.

El 67,6% de los pacientes había recibido tratamiento con hidroxycarbamida antes de recibir imatinib, el 35,5% interferón, y el 3,2% busulfán.

El tiempo medio de tratamiento con imatinib hasta el momento del estudio fue de $56,6 \pm 44,4$ meses.

En términos de respuesta molecular, el valor más bajo detectado de cociente de transcritos BCR-ABL/ABL medio fue del $0,326 \pm 1,79\%$, con un mínimo de 0,00% (indetectable) y un máximo de 10,0% (en el caso de 1 paciente que se negaba a aumentar la dosis por encima de 200 mg). La mediana fue de 0,00%, es decir, indetectable. Así, el 61,3% de los pacientes alcanzaron al menos un valor indetectable de porcentaje de transcritos BCR-ABL/ABL en algún momento durante el tratamiento con imatinib.

El porcentaje de pacientes que alcanzó RMM durante el tratamiento con imatinib fue del 71,0% y el tiempo medio transcurrido hasta alcanzar este nivel de respuesta fue de $35,9 \pm 34,0$ meses.

El porcentaje de pacientes que alcanzó RMC durante el tratamiento con imatinib fue del 58,1% y el tiempo

medio transcurrido hasta alcanzar este estado fue de $41,1 \pm 38,0$ meses (Tabla 1).

La medida de adherencia llevada a cabo mediante el registro de dispensaciones farmacéuticas durante los 6 meses de estudio, calificó a la totalidad de los pacientes como buenos adherentes terapéuticos ya que la TPM media fue 1.

Al evaluar la adherencia terapéutica mediante el cuestionario Morisky-Green, el 61,3% de los pacientes presentó alta adherencia; el 38,7% adherencia media y ningún paciente presentó baja adherencia.

Así, sólo un paciente contestó que alguna vez se olvidaba de tomar el tratamiento y tres reconocieron que habían olvidado alguna dosis en las últimas dos semanas. Ningún paciente reconoció haber abandonado el tratamiento sin consultar con su médico, sin embargo, seis afirmaron haber sentido ganas de abandonar el tratamiento en alguna ocasión. Seis pacientes afirmaron que en ocasiones olvidaban tomar el tratamiento al salir de casa o viajar y sólo un paciente reconoció que habitualmente sentía dificultades para recordar tomar todo su tratamiento.

La evaluación de la asociación entre las variables de respuesta (RMM y RMC) y la adherencia terapéutica dio lugar a los siguientes resultados:

Entre los pacientes que presentaron alta adherencia terapéutica según el cuestionario Morisky-Green, el 68,4% alcanzó RMM y entre los que presentaron una adherencia terapéutica media el 75% alcanzó RMM. La RMC fue alcanzada por el 57,9% de los pacientes con alta adherencia terapéutica y por el 58,3% de los pacientes con adherencia terapéutica media.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables de respuesta entre el grupo de pacientes de adherencia terapéutica alta y media. Así, no se observó asociación entre el grado de adherencia terapéutica según el cuestionario de adherencia, ni según la TPM, y el grado de respuesta al tratamiento.

En cuanto al valor mínimo de expresión de transcritos BCR-ABL/ABL para cada paciente, en función del grado

Tabla 1. Datos demográficos

	Media	Rango	Mediana
Edad al diagnóstico de LMC	$50,2 \pm 16,6$ años	10-80 años	-
Edad en el momento del estudio			
Sexo			
51,6% Hombres	$58,0 \pm 18,0$ años	14-84 años	-
48,4% Mujeres			
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de imatinib	$16,4 \pm 25,3$ meses	0-93 meses	1,5 meses
Tiempo de tratamiento con imatinib	$56,6 \pm 44,4$ meses	9-149 meses	99 meses
Tiempo hasta alcanzar RMM con imatinib	$35,9 \pm 34,0$ meses	5-120 meses	22,5 meses
Tiempo hasta alcanzar RMC con imatinib	$41,1 \pm 38,0$ meses	2-132 meses	28,5 meses

de adherencia se observa que el nivel de respuesta es similar para pacientes con adherencia alta y con adherencia media, excepto por un paciente que se negaba a tomar la dosis óptima (clasificado como buen adherente a la dosis de 200 mg por el cuestionario de adherencia, y TPM, pero realmente infradosificado) y que no alcanzó respuesta terapéutica.

Discusión

El perfil demográfico de los pacientes del estudio es similar al encontrado en la bibliografía, en cuanto a media de edad, sexo y tiempo medio de tratamiento con imatinib en el momento del estudio; sin embargo en este estudio no se valoró el nivel educacional de los pacientes, el grado de conocimiento que poseían sobre su enfermedad, ni el grado de implicación que consideraban tener en las decisiones clínicas a cerca de su tratamiento^{5,6,9}.

Al analizar el grado de adherencia terapéutica, observamos que en el estudio sueco dónde se evaluó el grado de adherencia terapéutica mediante el cuestionario MMAS de 9 preguntas desarrollado a partir del cuestionario Morisky-Green de 8 preguntas, la tasa de pacientes clasificados como buenos adherentes terapéuticos fue del 97,4%⁹, significativamente mayor que la detectada en la población de nuestro estudio mediante el cuestionario Morisky-Green de 8 preguntas (61,3% con adherencia alta y 38,7% con adherencia media). Cabe destacar, que en nuestro estudio se clasificó a los pacientes según tres grados de adherencia terapéutica, alta, media y baja, en contraste con el estudio sueco dónde sólo se diferenció entre pacientes adherentes y no adherentes, sin especificar el grado de adherencia. La mayor adherencia entre la población sueca con respecto a otros estudios europeos, podría estar condicionada, en opinión de los autores, por diferencias en la organización del sistema sanitario y por factores demográficos y socioeconómicos⁹.

En el estudio de los británicos Marin y cols. dónde se evaluó la adherencia terapéutica mediante el registro electrónico de la apertura de los frascos de medicación, y la determinación de los niveles plasmáticos de imatinib, la tasa de pacientes con adherencia terapéutica menor o igual al 90% se situó en torno al 26% y sólo un 14,2% de los pacientes fueron clasificados como perfectos adherentes que tomaban en 100% de la dosis prescrita⁵.

En el estudio belga llevado a cabo por Noens y cols., que evaluó la adherencia terapéutica según entrevistas con los pacientes y familiares, escala visual analógica, cumplimiento de citas y recuento de comprimidos, dos tercios de los pacientes fueron clasificados como buenos adherentes al tratamiento⁶, valor similar al de la población de nuestro estudio.

Consideramos que la tasa de altos adherentes terapéuticos observada en el estudio es baja, y muy inferior

a lo deseable si tenemos en cuenta la gravedad de la patología estudiada. Debemos que tener en cuenta que la duración del tratamiento con imatinib es prolongada en el tiempo, ya que de media los pacientes llevaban 56,6 meses a tratamiento con imatinib en el momento del estudio. Estudios previos han mostrado tasas de adherencia superiores, en torno al 70% para fármacos del mismo grupo terapéutico^{15,16} y otros estudios de adherencia a terapias crónicas no neoplásicas han mostrado tasas todavía inferiores, en torno al 40-50%¹⁷.

En el presente estudio, todos los pacientes fueron clasificados como buenos adherentes terapéuticos al evaluar la TPM. Este porcentaje es muy superior al observado al analizar la adherencia mediante el cuestionario Morisky-Green, dónde sólo el 61,3% de los pacientes fueron clasificados como buenos adherentes terapéuticos. Por ello, creemos que el registro de dispensaciones farmacéuticas y el cálculo de la TPM no permite obtener una medida precisa de adherencia terapéutica, siendo el cuestionario Morisky-Green un mejor indicador de adherencia.

Consideramos que los cuestionarios de adherencia terapéutica deberían complementar siempre a la información obtenida mediante el registro de dispensaciones farmacéuticas a la hora de evaluar la adherencia a determinado tratamiento. Otras medidas podrían completar la evaluación de la adherencia terapéutica como el recuento de comprimidos, la utilización de una escala visual analógica, incluso la determinación de los niveles plasmáticos de imatinib, como han realizado otros autores^{5,6}.

A pesar de que en estudios previos se ha observado una fuerte correlación entre el grado de adherencia terapéutica y la tasa de respuesta al tratamiento^{5,6}, en este estudio no se ha visto correlación entre ambas variables al comparar las tasas de respuesta del grupo de pacientes con adherencia terapéutica alta y media (ningún paciente no-adherente) posiblemente debido al pequeño tamaño muestral.

No se puede afirmar que el distinto grado de adherencia terapéutica observado en el grupo de pacientes del estudio influya en la respuesta terapéutica. Sin embargo, creemos que a la hora de valorar un posible fallo terapéutico o respuestas subóptimas al tratamiento, la baja adherencia terapéutica debería ser un factor más a considerar entre otros posibles mecanismos de resistencia.

Son necesarios más estudios que permitan establecer el grado de relación entre adherencia y respuesta terapéutica en terapias crónicas que incluyan medicamentos citostáticos orales.

Bibliografía

1. Steegmann JL, Ramírez A. Selección del segundo y tercer inhibidor en base a criterios clínicos y de laboratorio. En: Cervantes F, Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes

- con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010. p103-p107.
2. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. Dec 2012;53(12): 2351-2361.
 3. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year followup of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054-1061.
 4. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
 5. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28:2381-2388.
 6. Noens L, Van Lierde MA, De BR, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113: 5401-5411.
 7. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35:626-630.
 8. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011; 86:471-474.
 9. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia—a single-center observational study. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):679-85. doi: 10.1007/s00277-011-1359-0. Epub 2011 Nov 3.
 10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)*. 2008;10(5):348-354.
 11. López Garrido P, Puerta Puerta JM, Portero Frias MA, coordinadores. Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica. Asociación andaluza de hematología y hemoterapia. Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica. 2013. ISBN: 978-84-695-8153-7
 12. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27:6041-6051.
 13. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108: 1809-1820.
 14. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (Supplement 7): 72-77.
 15. González V, Gutiérrez F, Gavira R, Viña MM, Morena MT, Gázquez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2013;37(6):434-440.
 16. Olivera-Fernandez, R.; Fernandez-Ribeiro, F.; Pineiro-Corralles, G., Crespo-Diz, C..Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014;38 (6):475-481.
 17. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D (2005) Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:296-300.