



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina

Francisca Fernández-Ribeiro, Rosario Olivera-Fernández and Carlos Crespo-Diz

Pharmacy Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Spain.

Abstract

Background: The introduction of oral antineoplastic agents in therapeutics has caused a change in the treatment strategy against cancer. The objective of this study was to analyze the adherence in patients to treatment with capecitabine, their adverse events, and the overall health status of patients, as well as the relationship of these factors with adherence.

Method: An observational, prospective study at 7 months, in a cohort of patients on capecitabine treatment, including treatment initiations and continuations, regardless of diagnosis or indication. The data collected were: demographic variables (age, gender), diagnostic (breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, off-label), adherence (tablet count, Morisky test, Sackett test), safety (assessment of adverse events, clinical evaluation by the oncologist) and quality of life (performance status, SF-12 test). Data sources: electronic clinical records (IANUS®), dispensing program for outpatients (SILICON®) and interviews with patients.

Results: There were 111 evaluable patients, with a mean age of 66.7 years (range 32-86), ECOG PS 1 in 76.6%. Adherence level: 78.4% (81.7% in the initiation sub-group vs. 72.5% in the continuation sub-group). Adverse events: skin toxicity (33.33%), asthenia (25.22%), gastrointestinal toxicity (24.32%) and neurological toxicity (24.32%), mostly G1. Health status, SF-12 test: subjective evaluation as "good" in 33.30% of cases.

Conclusions: The low level of adherence in the continuation sub-group can be associated with the duration of treatment, toxicities, clinical evolution, and perception of their health status. It is necessary to conduct individualized monitoring in

Resumen

Introducción: La introducción en la terapéutica de antineoplásicos orales ha provocado un cambio en la estrategia de tratamiento frente al cáncer. El objetivo de este trabajo fue analizar la adherencia en pacientes en tratamiento con capecitabina, los acontecimientos adversos y el estado general de salud de los pacientes, así como la relación de estos factores con la adherencia.

Método: Estudio observacional prospectivo, de siete meses de duración, en una cohorte de pacientes en tratamiento con capecitabina, incluyendo los inicios y las continuaciones de tratamiento, independientemente del diagnóstico o la indicación. Se registraron variables demográficas (edad, sexo), de diagnóstico (cáncer de mama, colon-recto, gástrico, off-label), de adherencia (recuento de comprimidos, test de Morisky, de Sackett), de seguridad (valoración de acontecimientos adversos, evaluación clínica del oncólogo) y calidad de vida (performance status, test SF-12). Fuentes de datos: historia clínica electrónica (IANUS®), programa de dispensación a pacientes externos (Silicon®) y entrevistas al paciente.

Resultados: 111 pacientes evaluables, media de edad de 66,7 años (rango 32-86), ECOG PS 1 en el 76,6%. Nivel de adherencia: 78,4% (subgrupo inicio 81,7% vs. continuación 72,5%). Acontecimientos adversos: toxicidad cutánea (33,33%), astenia (25,22%), toxicidad gastrointestinal (24,32%) y neurológica (24,32%), en su mayoría G1. Estado de salud, test SF-12: valoración subjetiva "buena" en el 33,30%.

Conclusiones: El bajo nivel de adherencia en el subgrupo de continuación puede relacionarse con la duración del tratamiento, las toxicidades, la evolución clínica y la percepción de su estado de salud. Es necesario un seguimiento individuali-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francisca.fernandez.ribeiro@sergas.es (Francisca Fernández Ribeiro).

Recibido el 12 de julio de 2016; aceptado el 18 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10596



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.

this group of patients in order to obtain a favorable clinical response.

KEYWORDS

Adherence, Capecitabine, Adverse Events, Quality of life, Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2017;41(2):204-221

zado en este grupo de pacientes para obtener una respuesta clínica favorable.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Capecitabina; Acontecimientos adversos; Calidad de vida; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2017;41(2):204-221

Contribution to scientific literature

The relevance of this article lies in the need to understand the level of adherence in order to promote strategies that encourage it, and that will entail an increase in treatment efficacy, and an improvement in patients' quality of life.

Given the outcomes from this article, we can say that all the multidisciplinary team members must be involved in improving the adherence results, particularly in those patients receiving treatment during long periods of time.

Introduction

Treatment adherence (ADH) is defined as the degree in which a patient acts according to the interval and doses prescribed in the dosing regimen, as a consequence of the commitment by the patient with the recommendations agreed upon by him / her and the healthcare professional¹⁻⁴.

Patients with cancer are assumed to have particularly good adherence, due to the severity of their disease. However, different studies have demonstrated that this is not always true, and that adherence rates range from 16 to 100%, depending on the medication and measurement method^{5,6}. It has been demonstrated that, after various cycles, there is a tendency to ADH reduction, essentially due to relaxation, lack of motivation, and/or adverse events (AEs)^{1-5,7}.

In recent years, there has been an increase in the use of oral antineoplastic drugs (AOs); this change in therapeutics has an impact on the way to address the disease by patients and healthcare professionals: the patient becomes responsible for treatment management, and adherence becomes an important factor, because it can determine the efficacy of treatment^{3,6,8,9}.

The majority of patients (80%) prefer oral to endovenous treatment, but they often have doubts about its efficacy and importance⁹. This fact, together with the complexity of treatments and associated AEs, can represent an obstacle at the time of achieving an adequate level of treatment compliance, and therefore efficacy¹⁻⁵.

Authorized by the EMA in February, 2001, capecitabine is an oral pro-drug of 5FU, used in antineoplastic protocols for breast, colorectal and gastric cancer; the first two conditions have a high incidence. It presents an efficacy similar to parenteral 5FU, but with less as-

sociated toxicity^{1,10} and it can be used in combination with standard chemotherapy or targeted treatment, in this case increasing treatment complexity and the likelihood of AEs^{5,10,11}. Its administration every 12 hours, with resting periods, in cycles and with prolonged duration, requires patient commitment in order to achieve adequate compliance and effective results.

It has been demonstrated that the intervention by the pharmacist providing information about all aspects associated with treatment can increase or encourage ADH^{2,3,5}.

The objective of this article was to analyze ADH in patients on treatment with capecitabine, as well as AEs and the overall health status of patients, and the relationship of these factors with ADH.

Method

An observational prospective study at 7 months (from February to August, 2014), in a cohort of patients on neoadjuvant, adjuvant and metastatic disease treatment with capecitabine (n_T), including treatment initiations (n_I) as well as treatment continuations (n_C), regardless of diagnosis. Those patients who received less than 3 cycles of capecitabine (n_E) were excluded, because follow-up was not possible.

Inclusion criteria:

- Adult patients with diagnosis of breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, and off-label;
- Patients in capecitabine treatment continuation were accepted, as well as those treatment initiations during the 7 months of data collection;
- Minimum number of cycles for evaluation: 3 cycles.

We considered one treatment cycle as the administration of capecitabine in:

- Adjuvant treatment and metastatic disease:
 - monotherapy: 1250 mg/m² / 12h x 14 days / 21 days, oral administration.
 - combination, according to chemotherapy regimen: 800-1250 mg/m² / 12h x 14 days / 21 days, oral administration.
- Neoadjuvant treatment:
 - Rectal cancer: 625mg/m² / 12h continuous oral administration until completing radiotherapy; we

considered one cycle as the interval between visits with the Oncologist, every 21-28 days.

- Gastric cancer: ECX regimen in neoadjuvant and adjuvant treatment (epirubicin 50 mg/m² intravenous (iv) on day 1, cisplatin 60 mg/m² iv on day 1, capecitabine 625 mg/m² / 12 h orally every 21 days).

(n_T : total population evaluated; n_E : excluded patients; n : population evaluated according to inclusion criteria; $n=n_T-n_E$; n_i : initiation sub-group; n_c : continuation sub-group; $n=n_i+n_c$)

The schedule for visits to the Pharmacy Unit (V) (8 within 7 months) was conducted according to the day 1 in each cycle, every 21 days, according to the following:

V1 (1st cycle)

- Collection of demographical data: age, gender, diagnosis: breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, off-label; and performance status (ECOG PS)^{12,13}.
- Oral and written information about treatment to each patient, as well as about management of the most common AEs.

V2,V5 and V6 (2nd, 5th and 6th cycle)

- Follow-up visits: Review of evolution reported by the Oncologist in the clinical record of the patient; solution of patient doubts regarding administration, storage, and management of AEs derived of treatment; surplus tablet count.

V3 and V7 (3rd and 7th cycle)

- Quality of life assessment: Each patient was handed the SF-12 test (figure 1)^{1,14} that had to be completed and returned at their next visit.
- AE assessment: Each patient was handed the AE test (figure 2)^{7,15} that should be completed and returned at their next visit.

V4 and V8 (4th and 8th cycle)

- Review of toxicities described by the Oncologist in the electronic clinical record (IANUS®) from V1 to V4 and from V5 to V8, according to the NCICTCAE Classification v4.0¹⁶. Assessment of AE test results handed to patients at V3 and V7.
- Quality of life assessment: Review of SF-12 test results.
- ASH assessment: The adherence for each patient was calculated through the Morisky Test^{2,17,18}, Sackett's self-reported compliance test (figure 2)^{2,17,18} and the count of surplus tablets. All patients were dispensed the exact medication for each cycle; the frequency of dispensing was obtained from the Outpatient Dispensing Program (Silicon®).

We considered that a patient had good adherence when the results of the Morisky and Sackett tests were correct; that is to say, if the patient answered adequately to the questions in the tests (Morisky: NO/YES/NO/NO; Sackett: NO/YES/NO), and the surplus medication count was null.

Those data obtained were entered in an EXCEL® database, as well as the pharmaceutical interventions conducted. For data processing, patients were classified into 2 sub-groups: treatment initiation (n_i) and continuation (n_c).

Statistical analysis was conducted through the SPSS® program, version 15, using the Chi-square test and Fisher Exact Test.

Results

From a cohort of 130 patients (n_T), 111 were evaluated (n : 57 men, 54 women), with a mean age of 66.7 years (range: from 32 to 87 years). Initiation sub-group: $n_i=71$ and continuation sub-group $n_c=40$. Nineteen (19) patients were excluded (n_E) due to treatment duration <3 cycles (only one cycle dispensed). Patient distribution based on diagnosis and treatment regimen is shown in Figure 3.

Level of adherence

At V4, the percentage of patients with good adherence was 78.4%, superior in the initiation sub-group (n_i 81.7% vs. n_c 72.5%). At V8, only 19 patients were still on treatment. The adherence rate of these patients was 89.5%, superior in the initiation sub-group (n_i 91.6% vs. n_c 85.7%) (figure 4).

The remaining 92 patients were not adequate for assessment at V8 due to treatment completion, progression, and/or change of therapy.

Regarding medication count after a cycle, only 2 patients had surplus medication due to specific doses missed.

One study limitation was the reduced number of patients who returned the Morisky and Sackett tests at V8; and even though the level of adherence was 89.5% (91.6% n_i vs. 85.7% n_c), the sample was not representative regarding the initial study population (17.11% from $n=111$). We would need a study with longer duration, in order to draw the conclusion that the pharmaceutical care provided encouraged adherence.

Adverse Events (AEs)

- Clinical assessment by the Oncologist:* clinical record review.

The AEs found match those described in the product specifications¹⁰. A 33% of patients presented skin toxicity, 14% presented abdominal pain, 26% asthenia, 25% diarrhoea, and there was neurological toxicity in 25% of patients, particularly in those on the CAPOX regimen

SF-12 HEALTH QUESTIONNAIRE

INSTRUCTIONS: The following questions refer to what you think about your health. Your answers will help to know how you feel and how well you are able to do your usual activities.

Please answer each question by marking one box. If you are unsure about how to answer one question, please give the best answer you can.

1.- In general, would you say your health is:

☐ Excellent ☐ Very good ☐ Good ☐ Fair ☐ Poor

The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	YES, limited a lot	YES, limited a little	NO, not limited at all
2.- Moderate activities , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- Climbing several flights of stairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of your physical health?**

	YES	NO
4.- Accomplished less than you would like	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- Were limited in the kind of work or other activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of any emotional problems** (such as feeling depressed or anxious)?

	YES	NO
6.- Accomplished less than you would like (due to some emotional problem)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- Did work or activities less carefully than usual , due to some emotional problem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. During **the past 4 weeks**, how much **did pain interfere** with your normal work (including work outside the home and housework)?

☐ Not at all ☐ A little bit ☐ Moderately ☐ Quite a bit ☐ Extremely

These questions are about how you have been feeling during the **past 4 weeks**. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**...

	Always	Most of the time	Many times	A few times	A little of the time	Never
9. Have you felt calm and peaceful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Did you have a lot of energy?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Have you felt down-hearted and sad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. During the **past 4 weeks**, how much of the time has your **physical health or emotional problems** interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

☐ Always ☐ Most of the time ☐ A few times ☐ A little of the time ☐ Never

Figure 1. SF-12 Test. Quality of Life.

Test for Adverse Event (AE) Assessment

	DURATION				INTENSITY			
FATIGUE	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
RESP. DISTRESS*	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
FEVER	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
CONJUNCTIVITIS	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
MUCOSITIS**	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
NAUSEA	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
VOMITING	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
DIARRHOEA	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
CONSTIPATION	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
MUSCULAR PAIN	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
TINGLING IN HANDS/FEET	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
SKIN ALTERATIONS	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
PAIN	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> >10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable

*Difficulty to breathe normally.

**Development of mouth ulcers.

Morisky-Green Test

- 1.- Do you sometimes forget to take the medication for treating your disease? ☐ YES ☐ NO
- 2.-Do you take your medication at the times indicated? ☐ YES ☐ NO
- 3.-When you feel better, do you stop taking your medication? ☐ YES ☐ NO
- 4.-If you feel worse after taking medication, do you stop taking it? ☐ YES ☐ NO

The patient is considered to be compliant if the 4 questions are answered adequately (No, Yes, No, No).

Haynes-Sackett Test

- 1.-Most people have difficulty to take their tablets, for different reasons. Do you have difficulty to take all your tablets? ☐ YES ☐ NO
- 2.-For all those who answer they have no difficulty, probe: Are you taking them?
☐ Every day ☐ Most days ☐ Some days
- 3.-Many people have difficulty to follow their treatments; please tell me your experience. (Capture what the patient says.)

If he/she acknowledges having difficulty in any of these three questions, the patient is considered non-compliant (compliant: no, yes = every day, no = no difficulty).

Figure 2. Test for AE assessment. ADH Test.

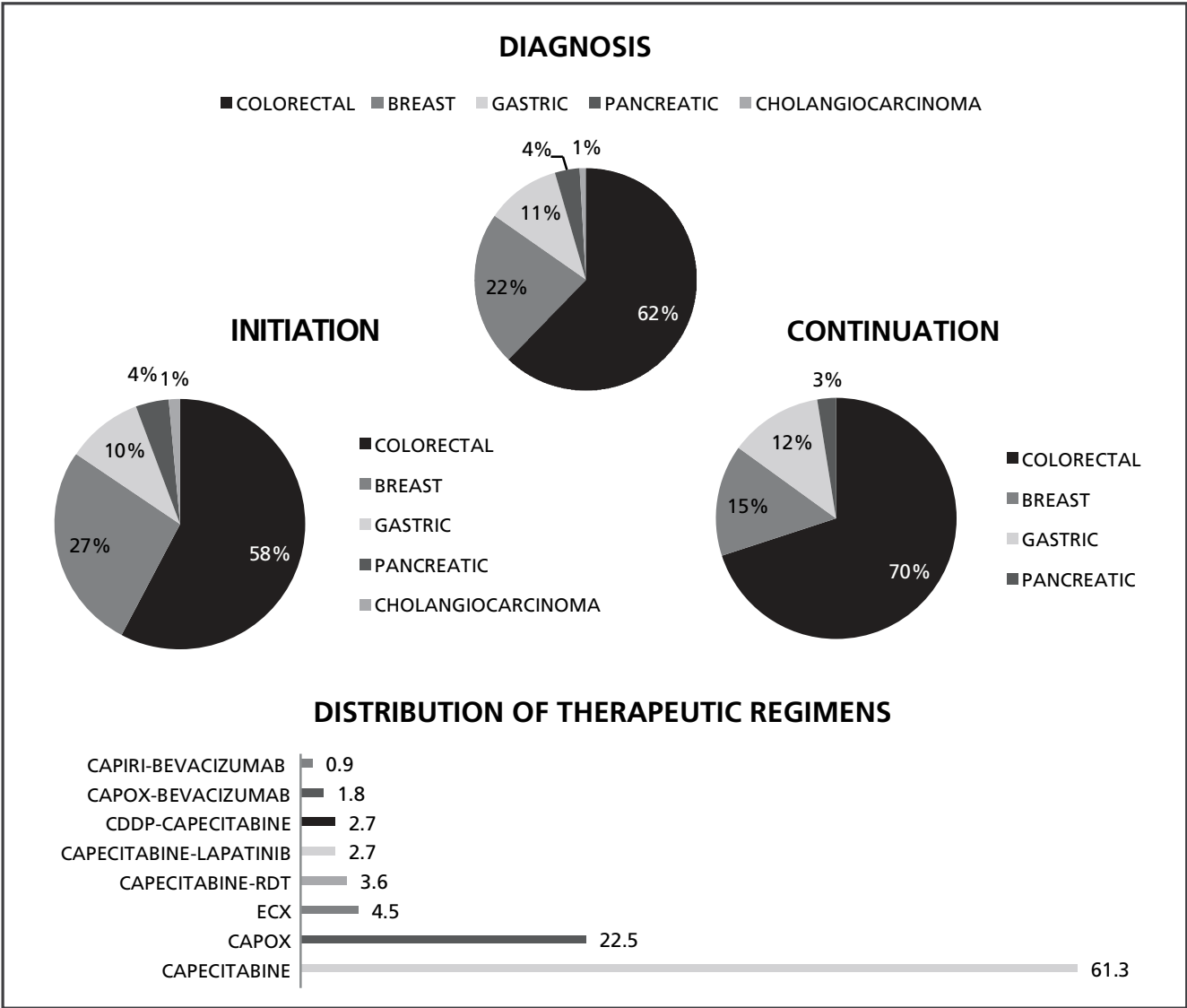


Figure 3. Sample distribution base don diagnosis and therapeutic regimen (CAPIRI-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7.5 mg/kg IV at day 1 + irinotecan 250mg/m² IV at day 1 + capecitabine 850-1000mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CAPOX-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7.5 mg/kg IV at day 1 + oxaliplatin 130mg/m² IV D1 + capecitabine 850-1000mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CDDP-capecitabine: cisplatin 75mg/m² IV, at day 1 + capecitabine 850-1000 mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CAPECITABINE-LAPATINIB: capecitabine 1250mg/m²/12hx14d/21d, oral + lapatinib 1250 mg/24h, continuous oral administration; CAPECITABINA-RDT: capecitabine 625mg/m²/12h oral + radiotherapy; ECX: epirubicin 50mg/m² IV, at day 1 + cisplatin 60mg/m² IV, at day 1 + capecitabine 626 mg/m²/12hx21d oral, every/21d; CAPOX: oxaliplatin 130mg/m² IV at day 1 + capecitabine 850-1000mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CAPECITABINE: capecitabine 1250mg/m²/12hx14d/21d, oral.

(oxaliplatin 130mg/m² iv at day 1 + capecitabine 1000mg/m² /12h x 14 days orally, every 21 days), requiring reduction or temporary discontinuation of oxaliplatin.

In the initiation sub-group, the most common (> 10%) Grade 1 AEs were: skin toxicity, diarrhoea and neurotoxicity; for Grade 2 (>7%), skin toxicity and asthenia; and for Grade 3 G3 (>3%) gastrointestinal pain. There was no Grade 4 toxicity.

In the continuation sub-group, the most common (>9%) G1 event was skin toxicity; for G2, gastrointestinal pain (4.5%); for G3, skin toxicity and neurotoxicity (1.8%); and G4 neutropenia (0.9%).

Figure 5 shows the ADH level at V4 and V8, in patients with G2/G3 toxicities.

All AEs associated with capecitabine were reversible and did not require treatment discontinuation.

b. Subjective assessment by the patient

A 74.7% of patients returned the AE test (figure 2), and 63.96% of them stated some AE in duration-intensity (figure 6); the most relevant in terms of duration were: fatigue, tingling, diarrhoea, muscular pain.

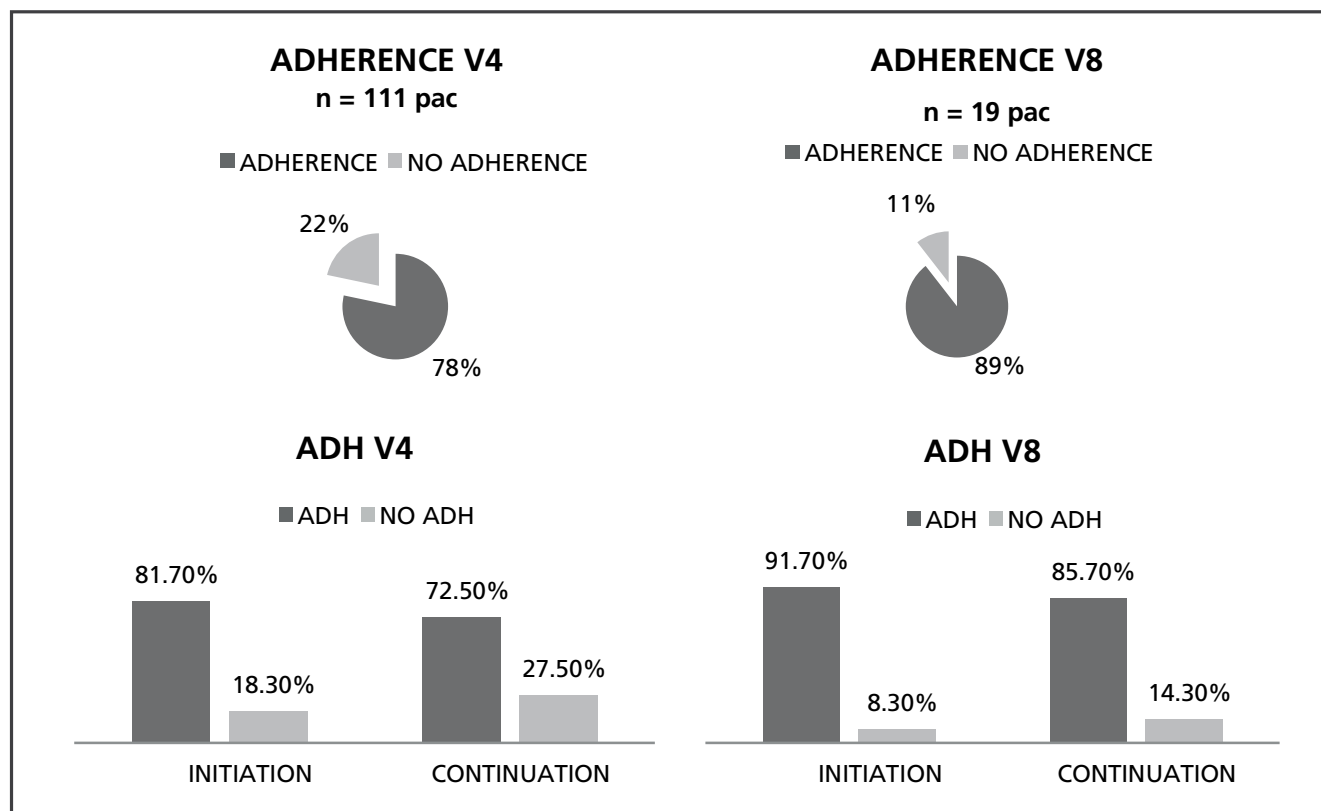


Figure 4. Distribution of the ADH % recorded at V4 and V8, in the total sample and by sub-groups. Correlation of ADH test data and surplus medication count.

Figure 5 shows the ADH level at V4 and V8 in patients who stated AEs with duration ≥ 7 days and "moderate" intensity.

Quality of Life

Seventy-one (71) patients (63.96%) returned the SF-12 test at V4, and 15 (13.51%) at V8. Figure 7 shows the distribution of patients by ECOG^{15,16} and the results of the 1st question in the SF-12 test vs. ADH level at V4 and V8.

In terms of the result of the 5th question, *Were you limited in the kind of work or daily activities?*: At V4, 34.30% of patients in the initiation sub-group needed to modify their daily activities vs. 21.4% in the continuation sub-group. At V8, 42.90% of patients in the initiation sub-group needed to modify their habits vs. 0% in the continuation sub-group. The difference was statistically significant ($p=0.016$), applying Fisher statistical test.

Discussion

Even though an ADH close to 100% is assumed in Oncology, data published in bibliography show that it is similar to that in other conditions, due the complexity and duration of treatments.¹⁻⁴ In those studies published

about adherence to capecitabine, there is a range from 75 to 91%; this is caused, among other things, by the effect of toxicities on patient attitude at the time of taking their medication¹⁻⁵. Besides, a reduction has been observed over time, and it can go from 99% to 64% at 3 months².

There are discrepancies about the minimum percentage of adherence to treatment for obtaining therapeutic efficacy. For Gordis *et al* (1969), the minimum was 75%; Ebrahim *et al* (1998) and Mayer *et al* (2009) considered 80% as "acceptable". But for Patterson *et al* (2000) and Timmers *et al* (2014), 95% must be the minimum adherence value in order to obtain an optimal level of efficacy^{2,4}. Low adherence has a direct impact on treatment efficacy, and is a critical factor at the time of achieving a favourable clinical response^{1,2,4,6}.

In the studies published about ADH for oral antineoplastic agents, the ADH rates ranged between 40 and 100%, and 85% was considered acceptable².

In our patient cohort, there was a 78.4% ADH rate, lower than the minimum established by Timmers *et al*.^{2,4}, but similar to those collected in other studies^{1,3,5,7}; it was superior in the initiation vs. the continuation sub-group. This difference can be due to the fact that patients initiating treatment are more motivated by their recent diagnosis and by the anxiety caused by lack of treatment, and appear very receptive to the oral and written information provided.

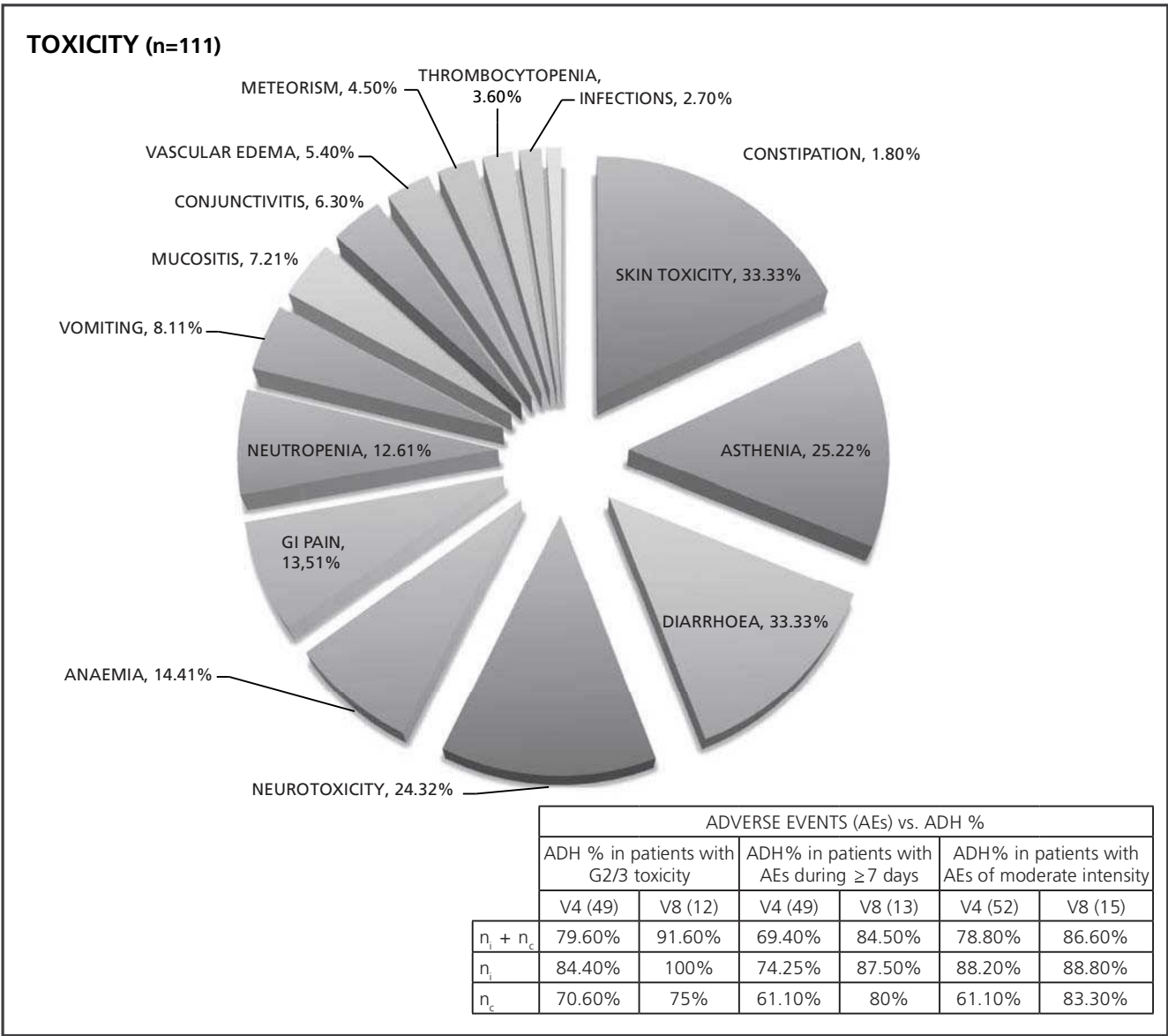


Figure 5. Adverse events. Clinical assessment by the Oncologist in the total population. ADH results vs. patient assessment for moderate intensity and duration ≥ 7 days.

It is considered that even though cyclic dosing regimens, such as the one for capecitabine, are more complex than those with continuous dosing, more attention by the patient is required and ADH will be higher; however, this has not occurred in our study.

When treatment is prolonged over time, toxicities, disease evolution or treatment modifications can have a negative impact on motivation, and lead to ADH reduction^{2,3,4,6}. This appears in the data obtained for the continuation sub-group in our study, where ADH was lower.

The majority of toxicities described by patients had reduced duration and intensity (except for tingling, fatigue, muscular pain and diarrhoea); these were the most frequent, and had an impact on quality of life. Even though there is a perception of good tolerability to treatment,

the level of adherence in the initiation sub-group was always higher, possibly due to the cumulative toxicity of the treatment observed in the continuation sub-group and its impact on quality of life. On the other hand, even though G2-3 toxicities were more frequent in the initiation sub-group, ADH in these patients was always higher than in the continuation sub-group, probably due to closer monitoring at treatment initiation. It is important to monitor AEs adequately during treatment, due to their influence in the quality of life of patients and ADH.

Regarding quality of life, the majority of patients conducted their normal activities, and showed a favourable attitude towards treatment; fatigue was the most limiting factor, and the one with the highest impact on their mood.

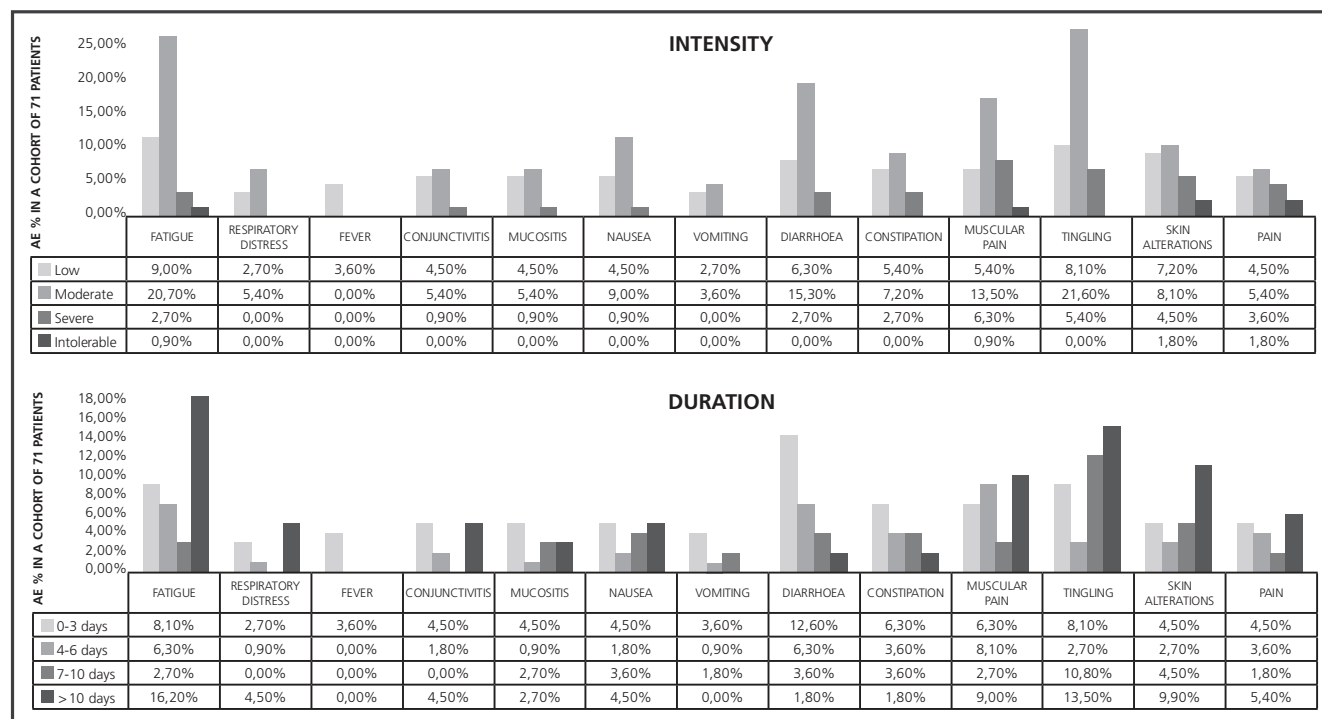


Figure 6. Patient assessment of AEs according to intensity and duration.

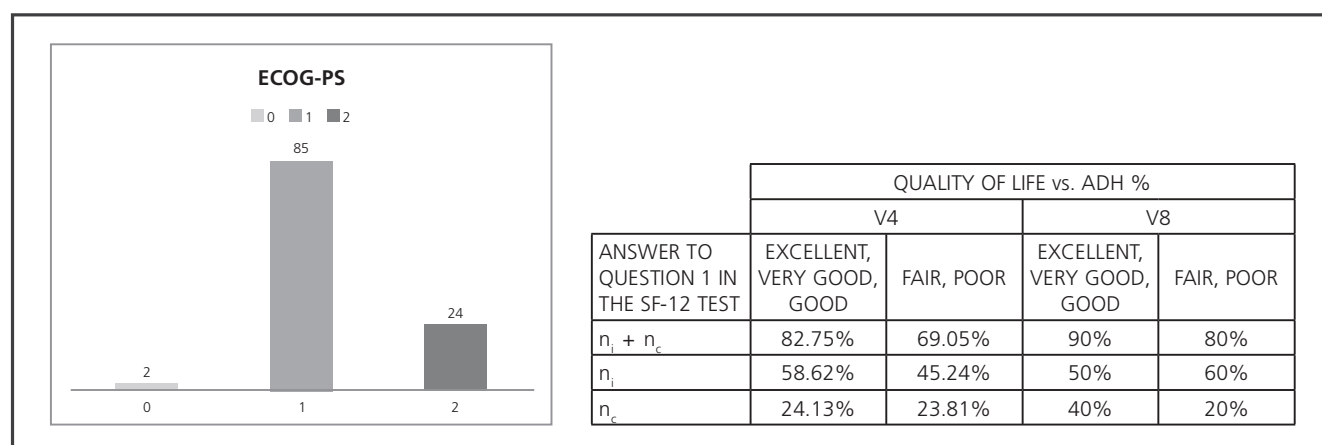


Figure 7. Distribution of population according to ECOG PS. ADH results vs. Question 1 in the SF-12 (quality of life).

Results are not very different between both sub-groups in the emotional aspect, though they differ in the physical aspect. The percentage of patients who considered having a good health status was higher in the initiation sub-group; however, these patients stated a higher feeling of physical difficulty for daily life, possibly due to the limitations derived from therapy initiation, such as a regular administration schedule for capecitabine, hydration and diet requirements, and skin care.

A correlation was observed between quality of life and adherence. In patients with a positive assessment of their quality of life, ADH was superior, and it was higher in the initiation sub-group. Therefore, we could say that

a quality of life perceived as good by our patients will encourage treatment adherence.

Patients in the continuation sub-group require a higher control in order to maintain an adequate adherence. Lack of treatment compliance can be due to disease evolution or deterioration in quality of life, which are parameters with impact on motivation^{11,12,13}.

In conclusion, oral antineoplastic drugs present advantages for the oncological patient, but the development of toxicities and the alteration of quality of life can lead to a reduction in adherence. Even though the adherence to capecitabine is relatively high, there are an important number of patients with lack of adherence

in the continuation sub-group; therefore, individualized follow-up is required, as well as implementing new strategies to encourage adherence, particularly in patients on treatments prolonged over time.

References

1. Timmers L, Swart EL, Boons CC, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, et al. The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 741-8.
2. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care*. 2014; 23(1):22-35.
3. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):102-8.
4. Timmers L, Boons CC, Kropff F, van de Ven PM, Swart EL, Smit EF, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer drugs. *Acta Oncol*. 2014; 53(2):259-67.
5. Krolop L, Ko YD, Schwindt PF, Schumacher C, Fimmers R, Jaehde U. Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(7).
6. Gebbia V, Bellavia G, Ferrau F, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11 Suppl 1:S49-59.
7. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol*. 2009; 20(12):1929-35.
8. Verbrughe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Heccke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):610-21.
9. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011;66(2):85-96.
10. Xeloda. Ficha técnica del medicamento. EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
11. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(3):333-42.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655.
13. Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp* 1995; 19 (6):315-322.
14. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(14):613-25.
15. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkun A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7(11):903-9.
16. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03: June 14, 2010. Febrero 2014. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
17. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición de cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
18. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:113-120.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

La relevancia de este trabajo radica en la necesidad de conocimiento del nivel de adherencia para promover estrategias que la favorezcan, repercutiendo en un aumento de eficacia del tratamiento y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Tras los resultados obtenidos en este trabajo, podemos decir, que todos los componentes del equipo multidisciplinar deben implicarse en mejorar los resultados de adherencia, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento durante periodos prolongados de tiempo.

Introducción

Se define adherencia (ADH) a un tratamiento como el grado en que un paciente actúa de acuerdo al intervalo y dosis prescritas en el régimen de dosificación, como consecuencia del compromiso del paciente con las recomendaciones acordadas entre éste y el profesional sanitario¹⁻⁴.

Los pacientes con cáncer se presupone que son particularmente adherentes dada la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que esto no siempre es cierto, y que las tasas de adherencia oscilan entre 16-100%, dependiendo del medicamento y del método de medida^{5,6}. Se ha demostrado que tras varios ciclos de tratamiento la ADH tiende a disminuir fundamentalmente por relajación, desmotivación y/o acontecimientos adversos (AA)^{1-5,7}.

En los últimos años se ha incrementado la utilización de antineoplásicos orales (AO), este cambio en la terapéutica influye en la forma de abordar la enfermedad por parte del paciente y de los profesionales sanitarios, pasando a ser el paciente responsable del manejo del tratamiento y la adherencia un factor importante, pues puede condicionar la eficacia del tratamiento^{3,6,8,9}.

La mayoría de los pacientes (80%) prefieren el tratamiento oral frente al endovenoso, pero suelen tener dudas acerca de su efectividad e importancia⁹. Esto unido a la complejidad de los tratamientos y a los AA puede suponer un obstáculo a la hora de conseguir un nivel adecuado de cumplimiento terapéutico y por tanto de eficacia¹⁻⁵.

Autorizado por la EMA en febrero del 2001, la capecitabina es un profármaco oral del 5FU, utilizado en protocolos antineoplásicos en cáncer de mama, colon-recto y gástrico, siendo las dos primeras patologías de alta incidencia. Presenta una eficacia similar al 5FU parenteral pero con menor toxicidad asociada^{1,10} y puede combinarse con quimioterapia clásica o terapia dirigida, aumentando en este caso la complejidad del tratamiento, y la posibilidad de AA^{5,10,11}. Su administración cada 12 horas, con periodos de descanso, de forma cíclica y duración prolongada, requiere el compromiso del paciente para conseguir un adecuado cumplimiento y un resultado eficaz.

La intervención del farmacéutico proporcionando información de todos los aspectos relacionados con el tratamiento ha demostrado que puede incrementar o favorecer la ADH^{2,3,5}.

El objetivo de este trabajo fue analizar la ADH en pacientes a tratamiento con capecitabina, los AA y el estado general de salud de los pacientes, así como la relación de estos factores con la ADH.

Método

Estudio observacional prospectivo durante un período de 7 meses (febrero-agosto 2014), de una cohorte de pacientes a tratamiento en neoadyuvancia, adyuvancia y en enfermedad metastásica con capecitabina (n_T), incluyendo tanto los inicios (n_i) como las continuaciones de tratamiento (n_c), independientemente del diagnóstico. Se excluyeron los pacientes que recibieron menos de 3 ciclos de capecitabina (n_e), por no ser posible su seguimiento.

Criterios de inclusión:

- pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama, colon-recto, gástrico y off-label;
- se admitieron tanto pacientes en continuación de tratamiento con capecitabina como los inicios durante los 7 meses de recogida de datos;
- número de ciclos mínimo para evaluación: 3 ciclos.

Consideramos un ciclo de tratamiento a la administración de capecitabina en:

- adyuvancia y en enfermedad metastásica:
 - monoterapia: 1250 mg/m² / 12h x 14 días / 21 días, vía oral (vo)
 - combinación, según esquema quimioterápico: 800-1250 mg/m² / 12h x 14 días / 21 días, vo.
- neoadyuvancia:
 - cáncer de recto: 625mg/m² / 12h vo continuo hasta fin de la radioterapia, consideramos un ciclo al intervalo entre visitas con el oncólogo, cada 21-28 días
 - cáncer gástrico: esquema ECX en neoadyuvancia como en adyuvancia (epirubicina 50 mg/m² in-

travenoso (iv) día 1, cisplatino 60 mg/m² iv día 1, capecitabina 625 mg/m² / 12 h vo, cada 21 días).

(n_T : población total evaluada; n_e : pacientes excluidos; n : población evaluada según criterios de inclusión, $n = n_T - n_e$; n_i : subgrupo de inicio; n_c : subgrupo de continuación; $n = n_i + n_c$)

La programación de las visitas al Servicio de Farmacia (V) (8 en 7 meses) se realizó en concordancia con el día 1 de cada ciclo, cada 21 días, según el siguiente esquema:

V1 (1º ciclo):

- Recogida de datos demográficos: edad, sexo; de diagnóstico: cáncer de mama, colon-recto, gástrico, off-label; y performance status (ECOG PS)^{12,13}.
- Información oral y escrita del tratamiento a cada paciente, así como del manejo de los AA más comunes.

V2,V5 y V6 (2º,5º y 6º ciclo):

- Visitas de seguimiento: revisión de los evolutivos notificados por el oncólogo en la historia clínica del paciente; resolución de dudas del paciente sobre la administración, conservación y manejo de los AA derivados del tratamiento; recuento de comprimidos sobrantes.

V3 y V7 (3º y 7º ciclo) :

- Valoración de la calidad de vida: se entregó a cada paciente el test SF-12 (figura 1)^{1,14} que debía devolver cumplimentado en la siguiente visita.
- Valoración de AA: se entregó a cada paciente el test de AA (figura 2)^{7,15} que debían devolver cumplimentado en la siguiente visita.

V4 y V8 (4º y 8º ciclo) :

- Revisión de las toxicidades descritas por el oncólogo en la historia clínica electrónica (IANUS®) desde la V1 a la V4 y desde V5 hasta V8, según la clasificación de NCICTCAE v4.0¹⁶. Evaluación de los resultados de los test de AA entregados a los pacientes en las V3 y V7.
 - Evaluación de la calidad de vida: revisión de los resultados de los test SF-12.
 - Evaluación de ADH: se realizó el cálculo de la adherencia de cada paciente mediante el test de Morisky^{2,17,18}, el test de cumplimiento autocomunicado de Sackett (figura 2)^{2,17,18} y el recuento de comprimidos sobrantes. A todos los pacientes se les dispensó la medicación justa para cada ciclo; la frecuencia de las dispensaciones se obtuvo del programa de dispensación a pacientes externos (Silicon®).
- Consideramos que un paciente era adherente cuando el resultado de los test de Morisky y Sackett eran correctos, es decir, si el paciente responde de forma adecuada a las preguntas realizadas en los test (Mo-

CUESTIONARIO "SF-12" SOBRE EL ESTADO DE SALUD

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1.- En general, usted diría que su salud es:

☐ Excelente ☐ Muy buena ☐ Buena ☐ Regular ☐ Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. **Su salud actual, ¿le limita para** hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	SI, me limita mucho	SI, me limita un poco	NO, no me limita nada
2.- Esfuerzos moderados , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- Subir varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante **las 4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

	SI	NO
4.- ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante **las 4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	SI	NO
6.- ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Durante **las 4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

☐ Nada ☐ Un poco ☐ Regular ☐ Bastante ☐ Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante **las 4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

Durante **las 4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
9. se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante **las 4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia **la salud física o los problemas emocionales** le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

☐ Siempre ☐ Casi siempre ☐ Algunas veces ☐ Sólo alguna vez ☐ Nunca

Figura 1. Test SF-12. Calidad de Vida.

Test Acontecimientos Adversos (AA)

	DURACION		INTENSIDAD			
FATIGA	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
DISTRESS RESPIRATORIO*	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
FIEBRE	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
CONJUNTIVITIS	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
MUCOSITIS**	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
NAUSEA	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
VOMITO	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
DIARREA	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
ESTREÑIMIENTO	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
DOLOR MUSCULAR	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
HORMIGUEO EN MANOS/PIES	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
ALTERACIONES DE LA PIEL	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable
DOLOR	<input type="checkbox"/> 0-3 días <input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días <input type="checkbox"/> más de 10 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable

*Dificultad para respirar normalmente.

**Aparición de llagas o úlceras en la boca.

Test de Morisky-Green

- 1.-¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad? ☐ SI ☐ NO
- 2.-¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? ☐ SI ☐ NO
- 3.-Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? ☐ SI ☐ NO
- 4.-Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla? ☐ SI ☐ NO

El paciente es considerado como cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas (no, si, no, no).

Test de Haynes-Sackett

1.-La mayoría de las personas, por una u otra razón, tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar todos los suyos? ☐ SI ☐ NO

2.-Para los que respondan que no tienen dificultad, se insiste. ¿Los toma?

☐ Todos los días ☐ Muchos días ☐ Algunos días

3.-Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos; ¿por qué no me comenta cómo le va a usted? (recoger lo que diga el paciente)

Si reconoce que tiene dificultad en alguna de las tres preguntas, se considera incumplidor (cumplidor: no, si = todos los días, no = ninguna dificultad).

Figura 2. Test de valoración de AA. Test de ADH.

risky: NO/SI/NO/NO; Sackett: NO/SI/NO), y el recuento de medicación sobrante era nulo.

En una base de datos EXCEL® se registraron los datos obtenidos, así como las intervenciones farmacéuticas realizadas. Para el procesamiento de datos los pacientes se agruparon en 2 subgrupos: inicio (n_i) y continuación de tratamiento (n_c).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® versión 15, empleando el test Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher.

Resultados

De una cohorte de 130 pacientes (n_t), se evaluaron 111 (n : 57 hombres, 54 mujeres), con media de edad 66,7 años (rango 32-87 años). Subgrupo de inicio, $n_i=71$ y subgrupo de continuación, $n_c=40$. Se excluyeron 19 pacientes (n_e) por duración del tratamiento inferior a 3 ciclos (dispensado solo un ciclo). La distribución de pacientes en función del diagnóstico y del esquema de tratamiento se refleja en la figura 3.

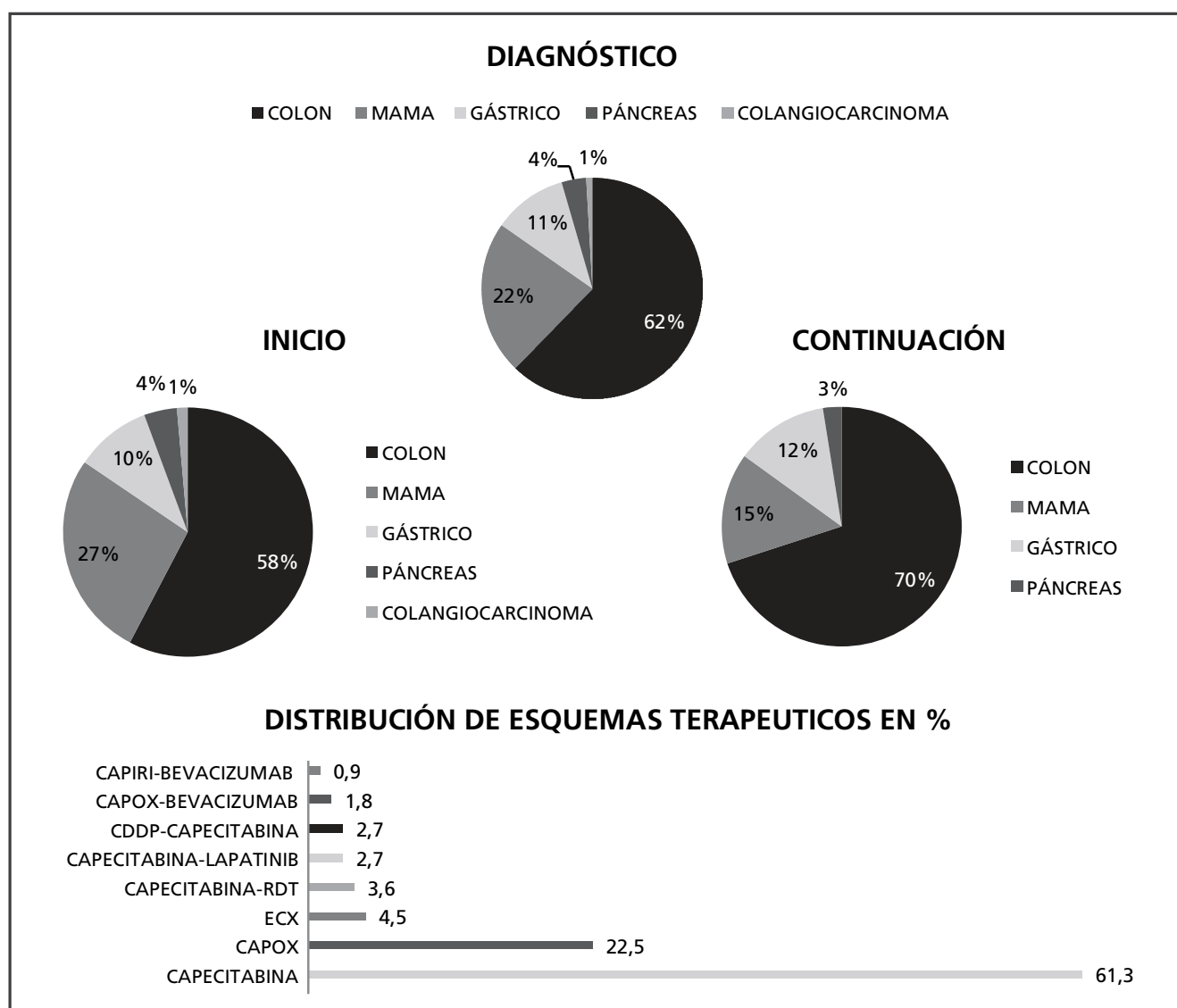


Figura 3. Distribución de la muestra en función del diagnóstico y esquema terapéutico (CAPIRI-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7,5 mg/kg iv día 1 + irinotecan 250mg/m² iv día 1 + capecitabina 850-1000mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CAPOX-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7,5 mg/kg iv día 1 + oxaliplatino 130mg/m² iv D1 + capecitabina 850-1000mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CDDP-capecitabina: cisplatino 75mg/m² iv, día 1 + capecitabina 850-1000 mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CAPECITABINA-LAPATINIB: capecitabina 1250mg/m²/12hx14d/21d, vo + lapatinib 1250 mg/24h, vo continuo; CAPECITABINA-RDT: capecitabina 625mg/m²/12h vo + radioterapia; ECX: epirubicina 50mg/m² iv, día 1 + cisplatino 60mg/m² iv, día 1 + capecitabina 626 mg/m²/12hx21d vo, c/21d; CAPOX: oxaliplatino 130mg/m² iv día 1 + capecitabina 850-1000mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CAPECITABINA: capecitabina 1250mg/m²/12hx14d/21d, vo).

Nivel de adherencia

En la V4 el porcentaje de pacientes adherentes fue del 78,4%, siendo superior en el subgrupo de inicio (n_1 81,7% vs n_2 72,5%). En la V8 solo 19 pacientes seguían en tratamiento. El porcentaje de ADH de estos pacientes fue del 89,5%, siendo superior en el subgrupo de inicio (n_1 91,6% vs n_2 85,7%) (figura 4).

Los 92 pacientes restantes no fueron evaluables en V8 por finalización del tratamiento, progresión y/o cambio en la terapéutica.

En cuanto al recuento de medicación tras ciclo, solamente en 2 pacientes hubo medicación sobrante por olvidos puntuales.

Una limitación del estudio es el reducido número de pacientes que entregaron el test de Morisky y Sackett en la V8, y aunque el nivel de adherencia fue del 89,5% (91,6% n_1 vs 85,7% n_2), la muestra no fue representativa respecto a la población inicial del estudio (17,11% de $n=111$). Necesitaríamos un estudio de mayor duración, para poder concluir que la atención farmacéutica prestada favoreció la adherencia.

Acontecimientos adversos (AA)

a. *Valoración clínica del oncólogo:* revisión de historia clínica.

Los AA encontrados se ajustan a los descritos en ficha técnica¹⁰. El 33% de los pacientes presentaron toxicidad

cutánea, 14% dolor abdominal, 26% astenia, 25% diarrea y toxicidad neurológica en el 25%, especialmente en aquellos con esquema CAPOX (oxaliplatino 130mg/m² iv día 1 + capecitabina 1000mg/m²/12h x 14 días vo, cada 21 días) necesitando reducción o suspensión temporal del oxaliplatino.

En el subgrupo de inicio los AA de grado 1 (G1) más frecuentes (>10%) fueron: toxicidad cutánea, diarrea y neurotoxicidad; de G2 (>7%), toxicidad cutánea y astenia; y de G3 (>3%) dolor gastrointestinal. No hubo toxicidad G4.

En el subgrupo de continuación la toxicidad G1 más frecuente (>9%) fue la cutánea; G2 el dolor gastrointestinal (4,5%); G3 toxicidad cutánea y neurotoxicidad (1,8%); y neutropenia G4 (0,9%).

El nivel de ADH en V4 y V8, en pacientes con toxicidades G2/G3 se refleja en la figura 5.

Todos los AA relacionados con la capecitabina fueron reversibles y no precisaron suspensión del tratamiento.

b. Valoración subjetiva del paciente

El 74,7% de los pacientes entregaron el test de AA (figura 2), y de ellos el 63,96% señaló algún AA en duración-intensidad (figura 6), siendo los más relevantes en duración: fatiga, hormigueo, diarrea, dolor muscular.

El nivel de ADH en V4 y V8, en pacientes que señalaron AA con duración igual o superior a 7 días e intensidad de grado "moderado" se refleja en la figura 5.

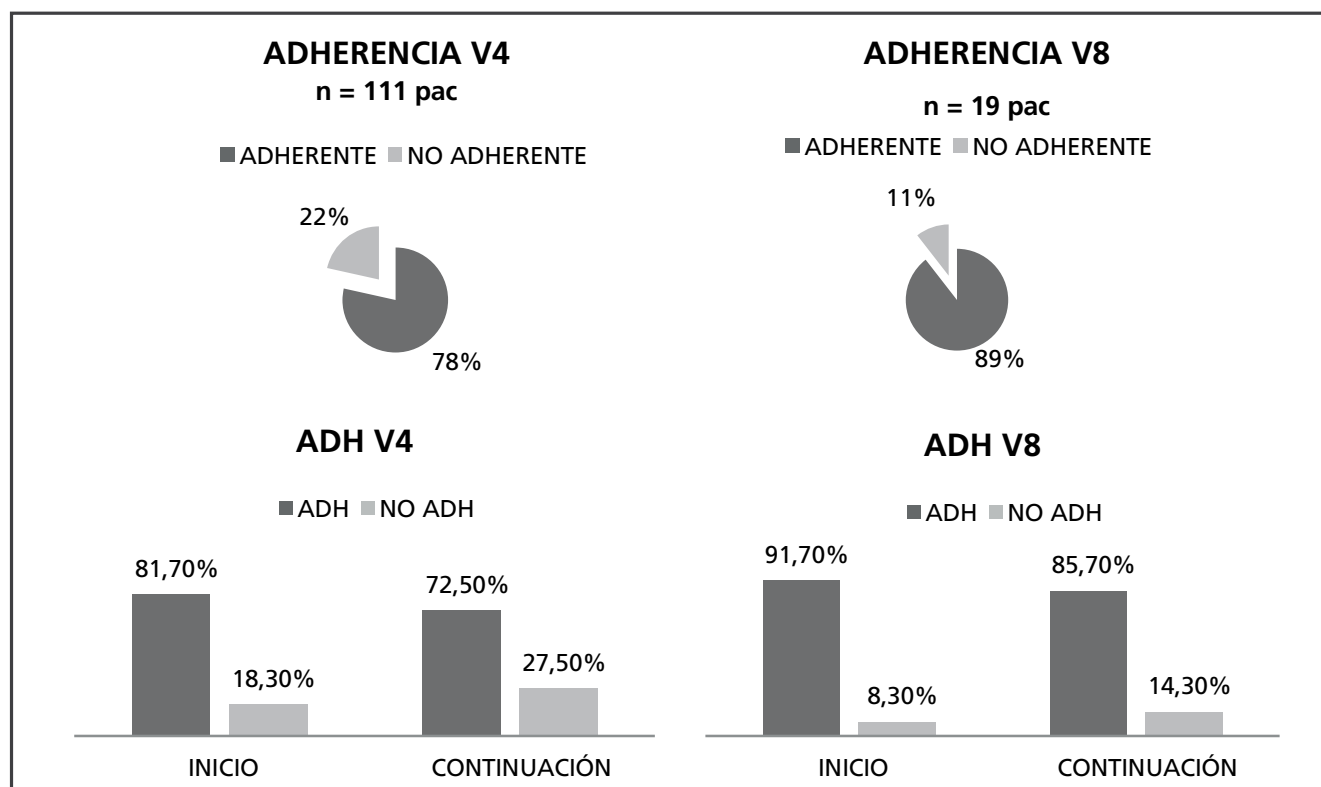


Figura 4. Distribución de los % de ADH registrados en la V4 y V8, en la muestra total y en los subgrupos. Conjunción de los datos de los test de ADH y recuento de la medicación sobrante.

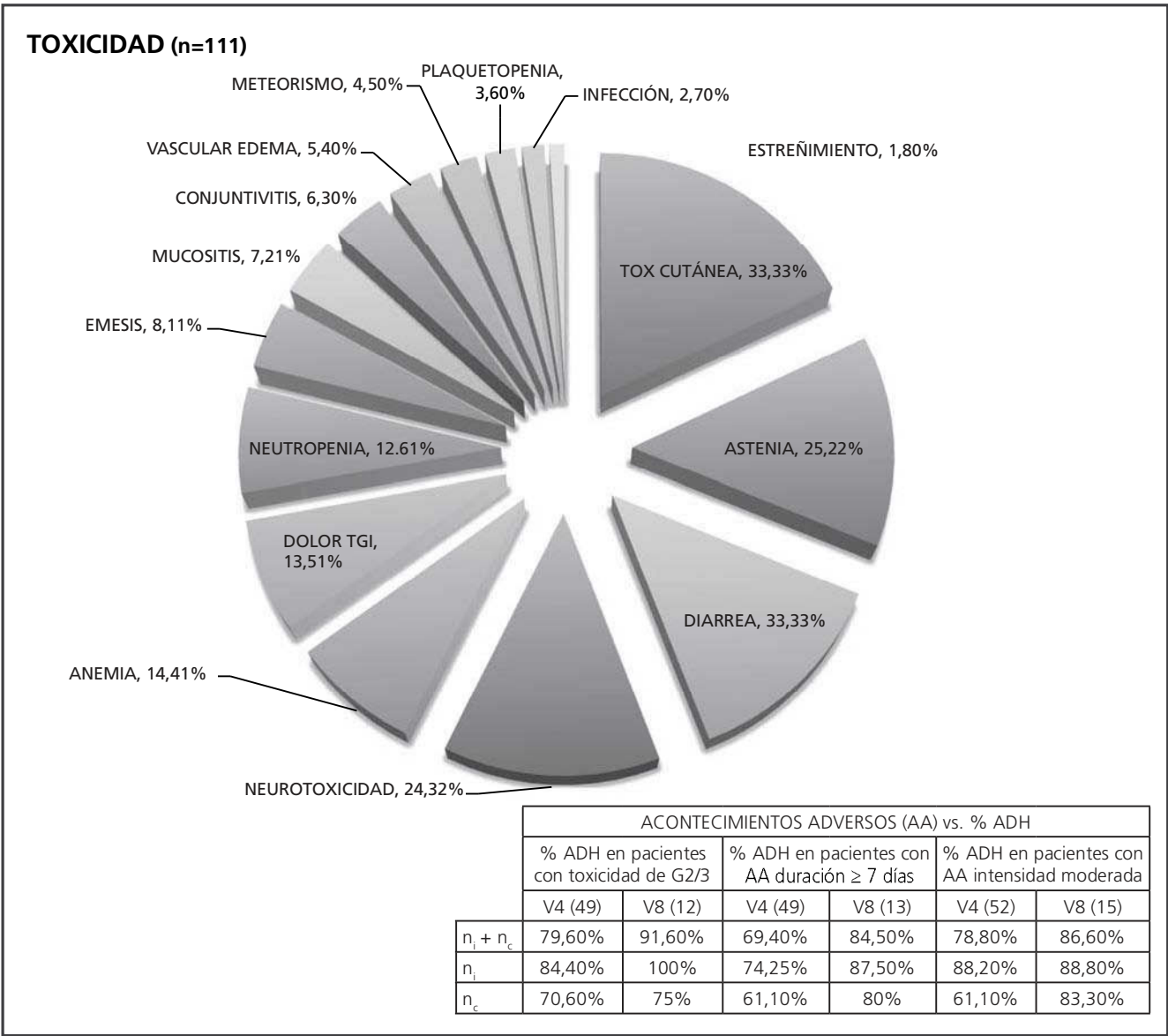


Figura 5. Acontecimientos Adversos. Valoración clínica del oncólogo en la población total. Resultados de ADH vs valoración del paciente en intensidad moderada y duración > 7 días.

Calidad de vida

71 pacientes (63,96%) entregaron el test SF-12 en la V4, y 15 (13,51%) en la V8. La distribución de pacientes por ECOG^{15,16} y los resultados de la pregunta 1º del test SF-12 vs nivel de ADH en V4 y V8 se muestran en la figura 7.

El resultado de la pregunta 5º: *¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?* En V4 el 34,30% del los pacientes del subgrupo de inicio necesitaron modificar sus actividades cotidianas vs 21,4% en el subgrupo de continuación. En la V8, el 42,90% de los pacientes del subgrupo de inicio necesitó modificar sus hábitos vs 0% en el subgrupo de continuación. La diferencia fue estadísticamente significativa, (p=0,016), aplicando el estadístico de Fisher.

Discusión

Aunque en oncología se presupone una ADH cercana al 100%, los datos publicados en la bibliografía indican que es similar a otras patologías, por la complejidad de los tratamientos y la duración de los mismos¹⁻⁴. En los estudios publicados sobre la adherencia a capecitabina, el rango oscila entre el 75-91%, debido entre otros, al efecto de las toxicidades sobre la actitud del paciente a la hora de tomar la medicación¹⁻⁵. Además se ha observado que disminuye con el tiempo, pudiendo pasar del 99% al 64% a los 3 meses².

Existen discrepancias sobre el porcentaje mínimo de adherencia a un tratamiento para obtener eficacia terapéutica. Para Gordis *et al.* (1969) el mínimo fue del 75%; Ebrahim *et al.* (1998) y Mayer *et al.* (2009), consideraron

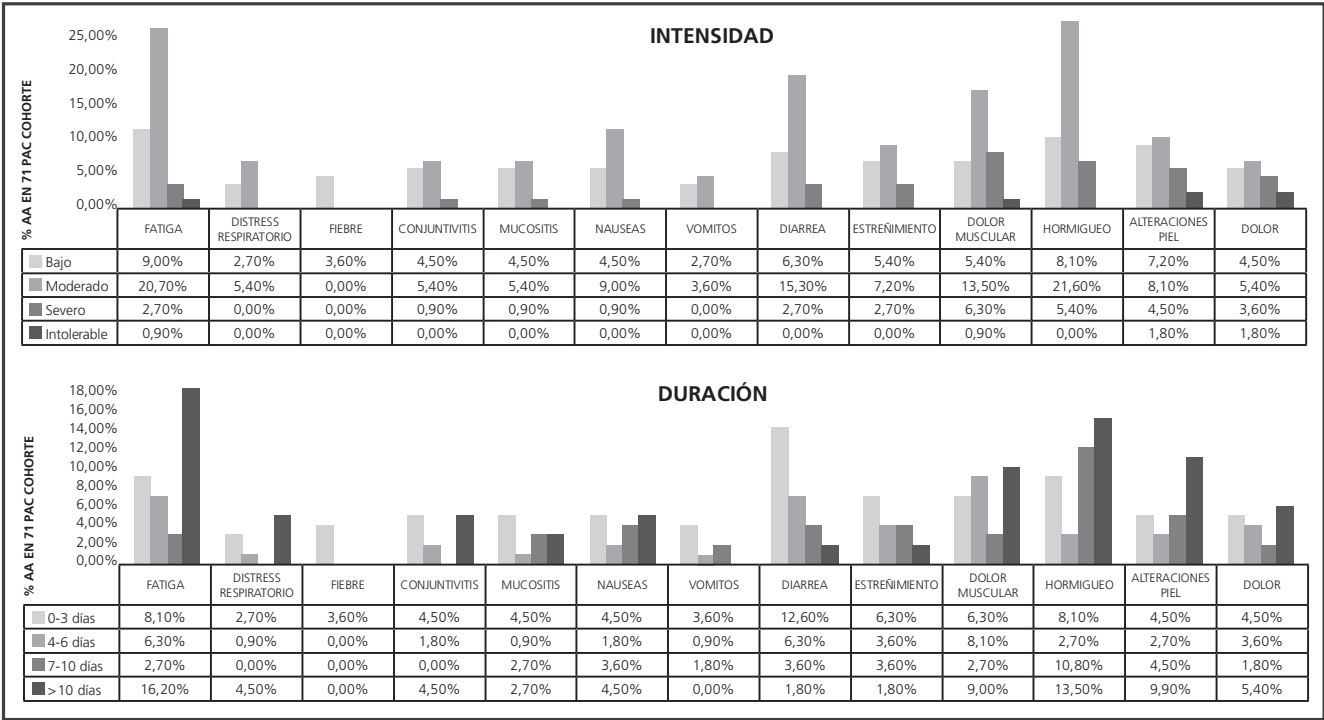


Figura 6. Valoración del paciente de los AA según intensidad y duración.

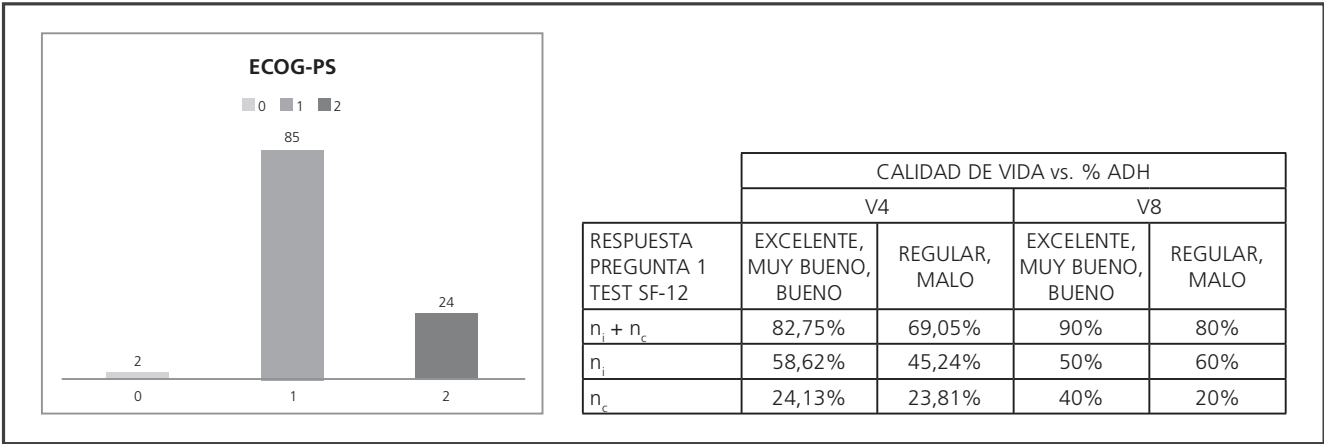


Figura 7. Distribución de la población según ECOG PS. Resultados de ADH vs Test SF-12 pregunta 1 (calidad de vida).

el 80% como “aceptable”. Pero para Patterson *et al.* (2000) y Timmers *et al.* (2014), el 95% debe ser el valor mínimo de adherencia para obtener un nivel óptimo de eficacia^{2,4}. Una adherencia baja repercute directamente en la efectividad del tratamiento, siendo un factor crítico a la hora de obtener una respuesta clínica favorable^{1,2,4,6}.

En los estudios publicados de ADH a antineoplásicos orales las tasas de ADH variaron entre el 40-100%, considerando aceptable un 85%².

En nuestra cohorte de pacientes el porcentaje ADH fue del 78,4%, inferior al mínimo establecido por Timmers *et al.*^{2,4}, pero similar a los recogidos en otros estudios^{1,3,5,7}, siendo superior en el subgrupo de inicio vs

continuación. Esta diferencia puede deberse a que el paciente que inicia tratamiento está más motivado por el reciente diagnóstico y por la ansiedad que le produce la falta de tratamiento, mostrándose muy receptivo a la información aportada, oral y escrita.

Se considera que los regímenes de dosificación cíclica, como la capecitabina, aunque son más complejos que los de dosificación continuada requieren mayor atención por parte del paciente y la ADH es superior, sin embargo, esto no se ha visto reflejado en nuestro estudio.

Cuando el tratamiento se prolonga en el tiempo, las toxicidades, evolución de la enfermedad o modificaciones de tratamiento pueden influir negativamente en la

motivación y disminuir la ADH^{2,3,4,6}. Esto se refleja en los datos obtenidos en el subgrupo de continuación en nuestro estudio, en el que la ADH fue inferior.

La mayoría de las toxicidades descritas por los pacientes fueron de duración e intensidad reducidas (excepto hormigueo, fatiga, dolor muscular y diarrea), siendo éstas las más frecuentes y afectaron a la calidad de vida. Aunque se percibe una buena tolerancia al tratamiento, el nivel de adherencia del subgrupo de inicio siempre fue superior, posiblemente por la toxicidad acumulativa del tratamiento observada en el subgrupo de continuación y la afectación de la calidad de vida. Por otro lado, en los pacientes con toxicidades G2-3, a pesar de ser más frecuentes en el subgrupo de inicio, la ADH siempre fue mayor que en el subgrupo de continuación, probablemente por un control más estricto al inicio del tratamiento. Es importante monitorizar adecuadamente los AA durante el tratamiento debido a su influencia en la calidad de vida del paciente y la ADH.

Respecto a la calidad de vida, la mayoría de los pacientes pudieron desarrollar una actividad normal, mostrando una actitud favorable al tratamiento, siendo la fatiga el factor más limitante y con mayor influencia sobre el estado anímico.

Los resultados difieren poco entre ambos subgrupos en el aspecto emocional, aunque sí en el físico. El porcentaje de pacientes que consideran tener un buen estado de salud fue mayor en el subgrupo de inicio, sin embargo, fue en éstos en los que la sensación de dificultad física para la vida diaria fue mayor, posiblemente por las limitaciones derivadas del inicio de la terapia, como un horario de administración regular de la capecitabina, las necesidades hídricas-dietéticas y el cuidado de la piel.

Se observó una correlación entre calidad de vida y adherencia. En los pacientes con una valoración positiva sobre su calidad de vida, la ADH fue superior, siendo mayor en el subgrupo de inicio. Por tanto podríamos decir, que una calidad de vida percibida como buena por nuestros pacientes favorece la adherencia al tratamiento.

Es en los pacientes del subgrupo de continuación en los que más se debe incidir para mantener una adecuada adherencia. El incumplimiento terapéutico puede producirse por evolución de la enfermedad o deterioro de la calidad de vida, parámetros influyentes en la motivación^{11,12,13}.

En conclusión, los antineoplásicos orales presentan ventajas para el paciente oncológico, pero la aparición de toxicidades y alteración de la calidad de vida pueden disminuir la adherencia. Aunque la adherencia a capecitabina es relativamente alta, hay un importante número de pacientes no adherentes en el subgrupo de continuación, por lo que es necesario realizar un seguimiento individualizado e implantar nuevas estrategias para favorecer la adherencia, especialmente en pacientes con tratamiento prolongado en el tiempo.

Referencias

1. Timmers L, Swart EL, Boons CC, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, *et al.* The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 741-8.
2. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, *et al.* Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care*. 2014; 23(1):22-35.
3. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):102-8.
4. Timmers L, Boons CC, Kropff F, van de Ven PM, Swart EL, Smit EF, *et al.* Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer drugs. *Acta Oncol*. 2014; 53(2):259-67.
5. Krolop L, Ko YD, Schwindt PF, Schumacher C, Fimmers R, Jaehde U. Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(7).
6. Gebbia V, Bellavia G, Ferraiù F, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11 Suppl 1:S49-59.
7. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol*. 2009; 20(12):1929-35.
8. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):610-21.
9. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011;66(2):85-96.
10. Xeloda. Ficha técnica del medicamento. EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
11. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(3):333-42.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, *et al.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655.
13. Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp* 1995; 19 (6):315-322.
14. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, *et al.* Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(14):613-25.
15. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, *et al.* Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7(11):903-9.
16. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03: June 14, 2010. Febrero 2014. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14/QuickReference_5x7.pdf.
17. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición de cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
18. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:113-120.