

Przestrzeganie zaleceń lekarskich w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej

Compliance during therapy of patients with chronic myeloid leukemia

Witold Prejzner

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Stale utrzymywanie właściwego dawkowania doustnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL1 ma zasadnicze znaczenie w uzyskaniu optymalnej odpowiedzi u chorych z przewlekłą białaczką szpikową (CML). Dlatego przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance, adherence) u tych pacjentów jest bardzo ważne. Często problem ten jest przypisywany jedynie choremu, chociaż wpływ na przestrzeganie zaleceń mają także sam lekarz i system opieki zdrowotnej, przebieg choroby i leczenia, a także czynniki ekonomiczne i społeczne. W pracy przedstawiono problem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich u chorych z CML leczonych TKI oraz działania, które należy podjąć, aby to zjawisko ograniczyć.

Słowa kluczowe: przestrzeganie zaleceń, przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinazy tyrozynowej

Hematologia 2010; 1, 3: 239–243

Abstract

Continuous and adequate BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKI) dosing is essential to achieve optimal therapeutic outcomes in patients with chronic myeloid leukemia (CML). Hence, patient adherence, defined as the extent to which a person's behavior corresponds with the agreed recommendations of a healthcare provider, is critical. Though often trivialized as a patient problem, adherence behavior is influenced also by the clinician and the healthcare system, the disease and its treatment, and economic and social factors. In this paper, the issue of non compliance in patients with CML treated with TKI is reviewed. Possible interventions how to improve the adherence is also discussed.

Key words: compliance, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors

Hematologia 2010; 1, 3: 239–243

Wprowadzenie

Przestrzeganie zaleceń przez pacjenta (*compliance, adherence*) to stopień zgodności między zaleceniem lekarskim dotyczącym leczenia a dawką,

porą dnia, częstością i długością prowadzonej terapii [1]. Inaczej mówiąc, przestrzeganie zaleceń to po prostu zachowanie chorego dotyczące przyjmowania leków. Chory dokładnie przestrzegający zaleceń lekarskich nie pomija żadnej dawki leku,

przyjmuje je o właściwej porze dnia i w odpowiedniej ilości. Nie przyjmuje również dodatkowych dawek leku, co może wpływać na bezpieczeństwo prowadzonej terapii i wystąpienie czy też nasilenie objawów niepożądanych.

Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przedstawia się jako odsetek przyjętej przez chorego dawki leku w danym okresie czasu w odniesieniu do dawki zalecanej. Określenie „przestrzeganie zaleceń” odnosi się najczęściej do krótkiego czasu (miesiące). W przypadku dłuższej obserwacji stosuje się określenie „wytrwałość” (*persistence*). Termin ten określa stosowanie się do zaleceń lekarskich przez dłuższy czas, to znaczy od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia lub przerwania terapii [1].

Nie ma zgodności, co oznacza optymalne stosowanie się do zaleceń lekarskich. Większość autorów uważa, że przyjęcie leku w ilości powyżej 80–95% zalecanej dawki w ciągu całego okresu terapii można określić właśnie jako optymalne przestrzeganie zaleceń [2]. Obliczono, że w leczeniu przeciwwirusowym chorych z infekcją ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) pacjent musi przyjąć ponad 95% dawki leków przeciwwirusowych, aby ta terapia była skuteczna [3]. Wydaje się, że te same kryteria powinny obowiązywać w leczeniu przeciwnowotworowym.

Metody oceny stopnia przestrzegania zaleceń

Poza stwierdzeniem faktu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich istotne jest określenie, czy i w jakim stopniu wpływa to na końcowy efekt terapeutyczny. Do oceny stopnia przestrzegania zaleceń jest do dyspozycji wiele metod badawczych. Nie ma, niestety, idealnej metody służącej ocenie stopnia ich przestrzegania przez chorego. Co więcej, świadomość pacjenta, że jest on oceniany pod kątem przestrzegania zaleceń, zazwyczaj powoduje poprawę jedynie na czas prowadzonej obserwacji. Ten wpływ zachowania na wyniki badania jest nazywany „efektem Hawthorne’a” [4].

Do najczęstszych metod, służących do oceny przestrzegania zaleceń lekarskich, należą między innymi kwestionariusze zawierające pytania na temat ilości przyjmowanego leku i powodów nieprzyjęcia jego określonej dawki. Kolejna metoda to określenie liczby przyjętych przez pacjenta tabletek, na podstawie liczby przepisanych i zrealizowanych recept lekarskich. Do innych metod należy określenie podczas wizyty chorego u lekarza liczby tabletek pozostałych w opakowaniu. W ocenie przestrze-

gania zaleceń stosuje się również pomiar stężenia leku we krwi oraz monitorowanie mikroelektroniczne (MEMS, *microelectronic monitoring system*). Ten ostatni sposób polega na zamontowaniu w nakrętku butelki z lekiem systemu elektronicznego, który liczy, ile razy i o której godzinie butelka jest otwierana. Taki system monitorowania uważa się za najlepszą dostępną metodą w ocenie przestrzegania zaleceń lekarskich [5]. Inne są mniej wiarygodne, ponieważ chorzy zwykle nie chcą przyznać się do złych nawyków lub usuwają z butelki nieprzyjęte tabletki [6].

Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń

Nieprzestrzeganie zaleceń najczęściej polega na nieprzyjęciu leku przez zapomnienie, z powodu braku motywacji lub na zmniejszeniu zalecanej dawki leku oraz przyjęciu jej w niewłaściwy sposób, między innymi poprzez niezachowanie odstępu czasowego od posiłku lub przyjęciu go o innej, niż zalecana, porze dnia.

Nieprzestrzeganie zaleceń jest zjawiskiem bardzo częstym i występuje w każdej grupie chorych poddanych terapii lekami doustnymi. W większości chorób stopień nieprzestrzegania zaleceń waha się w granicach 20–40% i dotyczy takich schorzeń, jak: choroby układu krążenia, cukrzyca, choroby zakaźne. Odsetek ten ulega zwiększeniu, jeżeli oceni się nieprzestrzeganie zaleceń w dłuższym czasie (*persistence*). Wtedy może wynosić nawet do 50%. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie, w grupie chorych powyżej 65. roku życia leczonych statynami, w ciągu roku zaleceń lekarskich przestrzegało jedynie 60% chorych, natomiast po 5 latach tylko 52% przyjmowało lek [7].

Tradycyjnie przyjmuje się, że przestrzeganie zaleceń przez osoby z chorobami nowotworowymi powinno być lepsze niż w przypadku chorób nienowotworowych, ponieważ ta grupa pacjentów ma świadomość poważnych konsekwencji nieprzyjmania leków. Na podstawie wielu badań stwierdzono, że pacjenci z chorobami nowotworowymi przestrzegają zaleceń w zakresie 16–100%, w zależności od rodzaju prowadzonej terapii i metody służącej do jej oceny [8]. W pracy dotyczącej terapii tamoksyfenem w grupie kobiet po menopauzie z rakiem piersi Barron i wsp. [9] wykazali, że 78% pacjentek przyjmowało lek po roku terapii, natomiast po 3 latach — tylko 65%.

W przestrzeganiu zaleceń lekarskich ważna jest także liczba dawek leku koniecznych do przyjęcia w ciągu dnia. Proste dawkowanie, jedna tabletki dziennie, pomaga w utrzymaniu wysokiego stopnia

przestrzegania zaleceń, w porównaniu z bardziej złożonym dawkowaniem. W dużym badaniu Claxton i wsp. [10] dowiedli, że stopień przestrzegania zaleceń jest odwrotnie proporcjonalny do liczby dawek leku. W przypadku leku dawkowanego raz dziennie stopień przestrzegania zaleceń wynosi około 80%, natomiast w przypadku dawkowania 2 razy dziennie obniża się o 10–15%.

W ostatniej dekadzie terapia doustnymi lekami przeciwnowotworowymi stała się powszechna. Wiele lat temu stosowano przede wszystkim dożylną chemioterapię. Obecnie w monoterapii nowotworów stosuje się kilkadziesiąt doustnych leków przeciwnowotworowych. Dotyczy to nie tylko nowotworów litych, ale także nowotworów układu krwiotwórczego [8].

W terapii chorób układu krwiotwórczego leki doustne są stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Są to doustne postaci cytotatyków, w tym fludarabina, cyklofosfamid, lekeran, alkeran lub małowcząsteczkowe związki chemiczne, na przykład inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1. Dzięki wprowadzeniu doustnych leków o wysokiej skuteczności, w tym TKI, zupełnie się zmieniło podejście terapeutyczne u chorych z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*), a rokowanie znacznie się poprawiło.

Przestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorych z CML

Zastosowanie TKI pozwala na uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) u ponad 75% chorych z CML po 2 latach terapii. Uzyskanie CCyR jest głównym celem terapii, ponieważ wiąże się ze znacznym wydłużeniem przeżycia [11]. U pacjentów z CCyR można ocenić chorobę resztkową, oznaczając poziom transkryptu BCR-ABL1, a uzyskanie redukcji o 3 log., czyli większej odpowiedzi molekularnej (MMoR, *major molecular response*), wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi i uważa również za cel terapii [12].

Wobec możliwości uzyskania i konieczności utrzymania cytogenetycznej i molekularnej odpowiedzi na leczenie, istotną kwestią jest, czy i na ile przestrzeganie zaleceń lekarskich wpływa na końcowe efekty lecznicze. Do tej pory ukazały się nieliczne prace, w których omówiono ten temat u chorych z CML. W pracy Darkowa i wsp. [13] oceniano retrospektywnie przyjmowanie imatynibu (IM, *imatinib*) podczas 12-miesięcznej obserwacji. Wykazano, że przerwy w leczeniu wystąpiły u 31% chorych

i były dłuższe u kobiet oraz u chorych leczonych większymi dawkami leku. Wykazano również, że w grupie chorych, u których wystąpiły przerwy w leczeniu, koszt ogólnej terapii CML był wyższy niż w grupie, w której nie było takich przerw.

Pierwszym prospektywnym badaniem oceniającym wpływ przestrzegania zaleceń było ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec®: Indicators and Outcomes*), przeprowadzone w Belgii w grupie 202 chorych z rozpoznaniem CML leczonych IM [14]. Spośród wszystkich poddanych badaniu osób 71% przyjęło mniejsze niż zalecane dawki leku, natomiast tylko 14,2% przyjęło 100% zalecanej dawki. Natomiast 14,8% pacjentów przyjęło większe (do 202%) niż zalecane dawki IM. W badaniu tym wykazano, że nie było zależności między stopniem przestrzegania zaleceń a czasem, jaki upłynął od rozpoznania CML, długością trwania terapii IM i występujących objawów niepożądanych, związanych z podawaniem badanego leku.

W badaniu ADAGIO oceniano również skuteczność terapii w zależności od zakwalifikowania chorego do grupy osób przestrzegających lub nieprzestrzegających zaleceń. Chorzy z częściową odpowiedzią cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) po 12 miesiącach terapii przyjmowali 74–76% zalecanych dawek leku, w porównaniu z 89–92% w grupie chorych uzyskujących CCyR. Dane te dowodzą silnej zależności między nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich a gorszą odpowiedzią cytogenetyczną na leczenie IM i wskazują na konieczność dążenia do maksymalnego ograniczenia tego zjawiska u pacjentów z CML leczonych za pomocą TKI.

Z kolei w pracy Marina i wsp. [15] oceniano zależność między stopniem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich a uzyskaniem odpowiedzi molekularnej. Badaniem, przeprowadzonym metodą MEMS, objęto grupę 87 chorych leczonych IM dłużej niż 2 lata i którzy uzyskali CCyR. W tym badaniu stopień przestrzegania zaleceń w terapii IM wynosił 97,6% (zakres od 22 do 103% — część chorych przyjęła większą niż zalecana dawkę leku) i był niezależny od okresu trwania terapii IM, ponieważ przestrzeganie zaleceń było podobne w grupie chorych obserwowanych w 3. (99,4%) oraz w 8. roku leczenia (99,8%). Uzyskanie odpowiedzi molekularnej było silnie uzależnione od stosowania się do zaleceń lekarskich. Nie osiągnano całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMoR, *complete molecular response*) u osób, u których przestrzeganie zaleceń było niższe lub równe 90% zalecanej dawki. W grupie chorych, którzy przestrzegali zaleceń w zakresie 80% lub mniej zalecanej dawki, u żadnej z osób nie uzyskano MMoR. Natomiast w grupie pacjentów, któ-

rzy przyjęli ponad 95% zalecanych dawek leku, aż 94% uzyskało MMolR. Wykazano silną korelację między stopniem przestrzegania zaleceń (odcięcie $> 90\%$ i $\leq 90\%$ zalecanej dawki leku) a prawdopodobieństwem uzyskania CMolR i MMolR. W przeprowadzonej analizie wielowariantowej dowiedziono, że tylko przestrzeganie zaleceń i ekspresja hOCT1 (*human organic cation transporter type 1*) były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi uzyskania redukcji ilości transkrypty BCR-ABL1 o 4 log. Zaobserwowano również, że osoby młodsze częściej nie przestrzegają zaleceń. U chorych z medianą wieku 43 lata stwierdzono przestrzeganie zaleceń lekarskich w stopniu poniżej 90%, w porównaniu z odsetkiem przekraczającym 90% u osób powyżej 53. roku życia. Niższy stopień przestrzegania zaleceń stwierdzono również u osób, u których występowały objawy niepożądane podczas stosowania IM, w tym osłabienie, nudności, skurcze mięśniowe czy bóle stawów.

Sposoby zmierzające do zwiększenia przestrzegania zaleceń u chorych z CML

Podczas terapii chorych z rozpoznaniem CML należy dokładnie ocenić stopień przestrzegania zaleceń lekarskich. Powinno to być częścią rutynowego badania podmiotowego, a pytanie chorego o przyjmowanie leku nie może mieć charakteru oceniającego lub oskarżającego. Jeżeli lekarz podejrzewa niestosowanie się pacjenta do zaleceń, a pacjent zaprzecza, należy zastosować pośrednie (kwestionariusze) lub bezpośrednie (liczenie tabletek, MEMS) metody oceny. Połączenie tych metod zwiększa wiarygodność wyników badania. Jest to tym bardziej istotne, że niestosowanie się do zaleceń lekarskich trzeba brać pod uwagę jako przyczynę niepowodzenia leczenia lub odpowiedzi suboptymalnej na leczenie IM, a zjawisko to występuje znacznie częściej niż sądzą sami lekarze, chorzy i ich rodziny [14].

Przeprowadzono wiele badań, które miały pomóc odpowiedzieć na pytanie, dlaczego chory nie przyjmuje leku według zaleceń lekarskich. Zazwyczaj przyczyny te są złożone i można je podzielić na trzy grupy [16, 17]. Pierwsza grupa to czynniki dotyczące pacjenta, w tym jego stan psychiczny, status socjoekonomiczny, podejście do choroby i wiara w terapię. Druga grupa to czynniki związane z terapią, takie jak motywacja do leczenia, sposób dawkowania leku, występowanie objawów niepożądanych. Trzecia grupa jest związana z funkcjonowaniem systemu opieki zdrowotnej, w tym dostępnością opieki medycznej oraz możliwością bezpośred-

niego kontaktu pacjenta z lekarzem i pielęgniarką. Należy pamiętać, że niektóre zachowania pacjenta mogą być sygnałem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Należą do nich między innymi niezgłaszanie się na wyznaczone terminy wizyt, utrudniony kontakt z chorym, nierealizowanie recept lekarskich, brak wiary w terapię czy depresja.

Zidentyfikowano wiele działań, które mogą poprawić stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [18]. Można je podzielić na cztery kategorie, w tym: edukację chorego, poprawę schematu dawkowania leku, poprawę dostępności do lekarza/pielęgniarki i poprawę relacji pacjent–lekarz. Edukacja dotyczy nie tylko pacjenta — powinna też objąć jego rodzinę. Celem działań edukacyjnych powinny być zrozumienie przez pacjenta istoty choroby i konieczności właściwego przyjmowania leku.

Podsumowanie

Chorzy z CML wymagają leczenia za pomocą TKI, według obecnych zaleceń, do końca życia. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich w tej grupie osób może prowadzić do gorszych wyników leczenia i szybszej progresji choroby. Z tego względu bardzo istotna jest świadomość lekarzy, że problem ten jest ważny nie tylko ze względu na skalę zjawiska (dotyczy ok. 30% chorych z CML), ale także z powodu konsekwencji zdrowotnych. Dlatego skalę nieprzestrzegania zaleceń przez chorego lekarze powinni oceniać na bieżąco, podczas rutynowych wizyt. W przypadku niestosowania się do zaleceń przez pacjenta, lekarz powinien podjąć działania eliminujące ten problem.

Piśmiennictwo

1. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. i wsp. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44–47.
2. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 487–497.
3. Stone V.E., Jordan J., Tolson J., Miller R., Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 36: 808–816.
4. Partridge A.H., Avorn J., Wang P.S., Winer E.P. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 652–661.
5. Waterhouse D.M., Calzone K.A., Mele C., Brenner D.E. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1189–1197.
6. Cramer J.A., Scheyer R.D., Mattson R.H. Compliance declines between clinic visits. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1509–1510.

7. Avorn J., Monette J., Lacour A. i wsp. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 1458–1462.
8. Ruddy K., Mayer E., Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 56–66.
9. Barron T.I., Connolly R., Bennett K., Feely J., Kennedy M.J. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109: 832–839.
10. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
11. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. i wsp. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3358–3363.
12. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. i wsp. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437–4444.
13. Darkow T., Henk H.J., Thomas S.K. i wsp. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated health-care costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 481–496.
14. Noens L., van Lierde M.A., De Bock R. i wsp. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401–5411.
15. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X. i wsp. 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.
16. Golin C.E., Liu H., Hays R.D. i wsp. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17: 756–765.
17. DiMatteo M.R., Sherbourne C.D., Hays R.D. i wsp. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychol.* 1993; 12: 93–102.
18. Ross F.M. Patient compliance — whose responsibility? *Soc. Sci. Med.* 1991; 32: 89–94.