



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### La adherencia al tratamiento es siempre peor de lo que cada uno pensamos. Un problema a resolver en la enfermedad inflamatoria intestinal

Fernando Gomollón

Sección de Aparato Digestivo, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, IIS Aragón, CIBEREHD, Zaragoza, España

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad  
inflamatoria intestinal;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Adherencia;  
Telemedicina;  
Calidad

#### KEYWORDS

Inflammatory bowel  
disease;  
Crohn disease;  
Ulcerative colitis;  
Adherence;  
Telemedicine;  
Quality

**Resumen** Aunque los nuevos métodos de diagnóstico y de tratamiento son lo que más llama la atención en las reuniones científicas, la repercusión sobre el paciente de otros aspectos es incluso más importante. Varios estudios presentados en la DDW (Digestive Disease Week) 2016 demuestran que: *a)* la adherencia a los tratamientos continúa siendo subóptima, incluso en sistemas sanitarios muy avanzados; *b)* la falta de adherencia se correlaciona con malos resultados en el tratamiento, con daño objetivo en el intestino, y con un mayor coste de la enfermedad, y *c)* el factor más uniformemente asociado a la falta de adherencia es la edad (cuanto más jóvenes los pacientes, menor adherencia). En cualquier programa para aumentar la calidad en el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales es esencial que se incluyan nuevos sistemas de comunicación e información con los pacientes, que entre sus objetivos tienen que conseguir una mejor adherencia al tratamiento. Las herramientas que facilita la telemedicina representan una nueva oportunidad para mejorar la asistencia en la enfermedad inflamatoria intestinal, pero sus posibilidades están lejos de desarrollarse por la existencia de numerosas barreras. Vencer esos obstáculos será un objetivo trascendental en los próximos años.  
© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Treatment adherence is always worse than we think: an unresolved problem in inflammatory bowel disease

**Abstract** New diagnostic and treatment tools are the “stars” of scientific meetings but other aspects may have an even greater impact on patients’ lives. Several new studies presented at DDW (Digestive Disease Week) 2016 demonstrated that: *a)* treatment adherence continues to be suboptimal even in the most advanced health systems; *b)* lack of adherence correlates with low treatment effectiveness, with higher levels of intestinal damage and higher costs; and *c)* the factor most consistently associated with poor adherence is age (the younger the patient, the poorer the adherence). In any new programme

aiming to enhance the quality of inflammatory bowel disease management, a key element should be the inclusion of new patient information and communication systems to increase treatment adherence. The new tools available in the telemedicine era provide an opportunity to improve the care of inflammatory bowel disease, but their success is limited by multiple problems. Overcoming these barriers should be our key goal in the next few years.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El tratamiento con agentes biológicos consigue aumentar la tasa de remisión en la fase aguda de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) entre un 4 y un 21% con respecto al placebo<sup>1</sup>. Si nos fijamos específicamente en la cicatrización mucosa en la colitis ulcerosa (CU), el *delta* entre el agente activo y el placebo oscila entre el 8 y el 32%, dependiendo del agente y del estudio<sup>1</sup>. No parecen cifras espectaculares, pero no solo son significativas estadísticamente, sino que cualquier médico las considera clínicamente muy relevantes<sup>1</sup>. A pesar de la indudable barrera de su coste<sup>2</sup>, entre el 31 y el 60% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y entre el 20 y el 30% de los pacientes con CU son tratados con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) (no tenemos datos todavía de otros biológicos) en Estados Unidos<sup>3</sup>. En total, más de un tercio de los pacientes recibe tratamientos biológicos para su EII, mientras que los datos objetivos sugieren que las ventajas son claras, pero limitadas: un grupo importante de pacientes ni siquiera responde al tratamiento<sup>1</sup>. Cualquier tratamiento que mejorara en un 10% la eficacia en inducir la remisión sobre los biológicos disponibles sería recibido como una importantísima novedad por médicos, pacientes y agencias reguladoras.

Sin embargo, a menudo olvidamos que la falta de adherencia al tratamiento representa una barrera numéricamente mucho mayor: entre un 30 y un 50% de los pacientes crónicos simplemente no se toma sus medicaciones adecuadamente<sup>1</sup>, y las consecuencias pueden ser evidentes en resultados tan importantes como la mortalidad o la tasa de hospitalizaciones<sup>4</sup>. En mi opinión existe una considerable barrera psicológica para considerar este punto como importante, siempre pensamos que nuestros pacientes sí se toman los tratamientos, al menos la mayoría. Es más, tendemos a responsabilizar al paciente en caso contrario, y soslayamos el tema con una rápida pregunta como “¿te tomas el tratamiento, verdad?”, directa, no anónima y que fuerza al paciente a una respuesta inducida. Tendemos a pensar que es un problema mayor en otras patologías, que será frecuente en países con acceso difícil a la medicación y que, en cualquier caso, seguro que afecta poco a los pacientes de nuestra consulta, pacientes que nos quieren y respetan.

Pero los hechos son tozudos. La falta de adherencia es un problema muy importante en las EII<sup>5</sup>. Por otra parte, no es nada fácil encontrar las causas de la falta de adherencia: muchos mitos no resisten un análisis sistemático ni sobreviven a estudios diferentes<sup>6</sup>: la falta de adherencia está anclada en razones psicológicas, en las que influye de forma considerable la relación entre el médico y el paciente<sup>7</sup>. La falta de adherencia afecta no solo a los fármacos orales que

utilizamos en las enfermedades menos graves (aunque sus consecuencias en el curso de la enfermedad puedan ser realmente espectaculares)<sup>8,9</sup>, sino que también se da en los pacientes en tratamiento con biológicos<sup>10</sup>. Por supuesto, el problema afecta de forma muy clara también a nuestros pacientes en España<sup>11,12</sup>: Antonio López San Román y Fernando Bermejo describieron algún tipo de falta de adherencia en más de dos tercios de los pacientes con EII. No dude más: la falta de adherencia será, con toda probabilidad, un problema muy frecuente en sus propios pacientes. Podríamos pensar que cuando los artículos clave son de 2003<sup>9</sup> o en nuestro medio de 2005<sup>11</sup>, el problema debería estar resuelto. En los tiempos de la telemedicina<sup>13,14</sup>, ¿realmente existe la falta de adherencia en los pacientes con EII?, ¿sigue teniendo consecuencias clínicas?, ¿tenemos que replantearnos el problema en nuestras consultas? Revisemos los mejores trabajos al respecto de la Digestive Disease Week (DDW) 2016; en otros capítulos de esta misma monografía se revisan los detalles sobre los nuevos datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. Este capítulo nos proporciona otro enfoque.

## Falta de adherencia en 2016: una gran oportunidad para mejorar

Se admite generalmente que Países Bajos dispone de uno de los mejores sistemas de salud de Europa. Bas Oldenburg dirige un grupo de investigación multicéntrico que está contribuyendo a obtener información muy relevante, no solo sobre la clínica o la respuesta a los tratamientos, sino que valora otros aspectos de gran interés. Así, llevaron a cabo el estudio COIN<sup>15</sup>, que ha proporcionado datos de gran relevancia sobre la distribución del coste de la enfermedad, cambiante en los últimos años, con una mayor participación del gasto directo en biológicos, lo que se ha confirmado en un seguimiento prospectivo de la misma cohorte<sup>16</sup>. Estos datos<sup>15</sup>, vistos desde la perspectiva de la falta de adherencia<sup>10</sup>, dan más importancia, si cabe, a la evaluación del problema del cumplimiento, dada su relevancia clínica y económica. Es más, los datos holandeses nos parecen del máximo interés, porque proceden de una sociedad con un sistema sanitario avanzado, sin costes directos para el paciente (Países Bajos ocupa el primer lugar entre los sistemas sanitarios europeos en la evaluación del Euro Health Consumer Index [accesible de forma libre en [www.healthpowerhouse.com](http://www.healthpowerhouse.com)]) y que presenta los mejores estándares de Europa, atribuidos entre otras cosas a la coparticipación del paciente en las decisiones, un punto esencial en la mejora de la adherencia, al menos desde un punto de vista teórico<sup>7,17</sup>. Mirjan Servers, en representación del gru-

po holandés, presentó 3 trabajos que merece la pena reseñar con más detalle, y que tuvimos la oportunidad de discutir con ella.

En una parte de su cohorte de estudio (un total de 2.612 pacientes con EII, 1.558 con EC y 1.054 con CU), concretamente en 913 pacientes, el grupo de Bas Oldenburg se concentró en valorar cómo medir la adherencia a la medicación<sup>18</sup>. Aunque alguno de los índices utilizados se diseñó y validó hace ya más de 30 años<sup>19</sup>, no hay un acuerdo general sobre cómo medir la adherencia en la práctica diaria. En esta cohorte se compararon 3 escalas: la escala de Morisky de 8 preguntas (MMAS-8)<sup>19,20</sup> y la escala FM (Forget Medicine scale), que compararon con una escala analógica visual, en la que el paciente respondía a una única pregunta (¿Se toma usted bien la medicación?) en una escala del 0 al 100. La correlación no era, ni mucho menos, perfecta (0,44 entre MMAS-8 y la escala analógica visual, y -0,59 entre la FM y la escala analógica visual). De un análisis detallado de los datos parecía evidente que la escala FM sobrestima la adherencia, mientras que la MMAS-8 la infraestima, por lo que preferían su propio instrumento para el resto de evaluaciones (como las que hemos citado anteriormente). Sin embargo reconocen el valor de la MMAS-8 para definir las posibles causas de la no adherencia. Tendremos que esperar los detalles de los estudios publicados en forma completa para poder analizar estas escalas y, sobre todo, poder comparar los con los resultados de otros estudios publicados; pero es esperanzador que una simple pregunta respondida por el paciente en una escala visual analógica nos permita detectar muchos de los casos de no adherencia y, por tanto, concentrar nuestros esfuerzos en los pacientes con una adherencia pobre.

Otro de los trabajos prospectivos, realizado en esta ocasión sobre la cohorte completa<sup>21</sup>, con un control cada 3 meses, incluía la escala analógica visual validada en el trabajo previamente referido, para analizarla junto con los factores potencialmente asociados con la falta de adherencia, por una parte, y la posible correlación entre la falta de adherencia y los resultados, por otra. Un 77,6% del total de pacientes con EII estaba en tratamiento farmacológico. La tasa de no adherencia resultó baja cuando se comparaba con estudios previos<sup>5,10</sup>, porque globalmente se situaba en un 16%, aunque era algo mayor en algunos subgrupos; por ejemplo, en los que recibían un tratamiento tópico era del 20%. Como en otros estudios previos<sup>10</sup>, no era fácil encontrar diferencias según los potenciales factores de riesgo. Sí que se confirmó que la falta de adherencia era más común en los pacientes más jóvenes, y se asociaba con la percepción negativa sobre los beneficios de la terapia médica o de los cuidados recibidos del sistema<sup>21</sup>. Tanto en la CU como en la EC, la falta de adherencia se asoció significativamente con la tasa de hospitalizaciones (*odds ratio* [OR]: 1,99; *p* < 0,01) y con la consulta en urgencias (OR: 2,26; *p* < 0,05). Como detalle muy interesante se encontró una asociación entre la falta de adherencia y el fallo subsecuente del tratamiento con tiopurinas y/o anti-TNF. Este estudio es extraordinariamente relevante, porque: a) demuestra que la falta de adherencia es un problema significativo, que afecta al menos a 1 de cada 6 pacientes, en las mejores condiciones, o al menos en el mejor sistema sanitario posible en este momento, y b) incluso con tasas de falta de adherencia

relativamente bajas se pueden detectar repercusiones en los resultados finales que son de relevancia clínica, como las hospitalizaciones o las visitas a urgencias.

En otro análisis separado de la misma cohorte, Mirjam Severs et al<sup>22</sup> analizaron la posible relación entre la adherencia y el coste. De nuevo, para el análisis se utilizó la escala analógica visual, en la cual se diferenciaban 3 grupos: baja adherencia (< 50% de las dosis), adherencia moderada (50 a 80% de las dosis) y buena adherencia (> 80% de las dosis). Al preguntarle sobre esta escala, Mirjam nos confirmó directamente que la correlación de la escala con la MMAS-8 era bastante buena<sup>18</sup>, por lo que la habían escogido para el resto de los análisis. Se trataba de evaluar la posible correlación entre la adherencia, la calidad de vida (medida básicamente con el Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]) y el coste, este último evaluado con la metodología de los estudios COIN<sup>15,16</sup>, que se realizaron con cuestionarios, pero con métodos validados comparándolos con datos de contabilidad directos<sup>23</sup>. La calidad de vida resultó mejor en los pacientes con buena adherencia al tratamiento, aunque no alcanzó significación estadística en la CU. Curiosamente, el coste inicial fue más alto en los pacientes con buena adherencia, pero conforme pasaba el tiempo y se hacían revaluaciones, el coste iba subiendo de forma clara en los grupos de pacientes con mala adherencia, con un incremento relativamente pequeño en la CU (111 € en 3 meses de diferencia), pero muy relevante en la EC (1.110 € al trimestre). En esta población, solo el 3% de los pacientes tenía una adherencia baja, y el 13% media. Sin embargo, los efectos de la baja adherencia son claramente perceptibles en el análisis estadístico de los costes. Por tanto, cabe suponer que, en poblaciones con una falta de adherencia mayor, el impacto en el coste puede ser realmente muy significativo. En conjunto, los 3 estudios del grupo holandés reafirman la importancia que puede tener la baja adherencia al tratamiento en la evolución de las EII, sus complicaciones y su coste social.

Las creencias del paciente influyen de forma muy relevante en la adherencia a los tratamientos<sup>7</sup>, algo que todavía es más claro en momentos emocionalmente más sensibles, como el embarazo. Gallinger et al mostraron, en una encuesta, cómo la adherencia empeoraba sensiblemente en el embarazo<sup>24</sup>, claramente por el miedo de las pacientes a los potenciales efectos adversos de los fármacos sobre el feto. La falta de adherencia no afecta solo a los tratamientos, es particularmente preocupante en las actividades preventivas. En un estudio prospectivo llevado a cabo por Kim et al<sup>25</sup>, solo el 60% de las pacientes seguía adecuadamente las recomendaciones en cuanto a la citología uterina, y prácticamente la mitad no recibía las vacunaciones indicadas. En este punto, lo más preocupante, coincidiendo con el clima social actual, era que el motivo fundamental era el rechazo del paciente a la vacunación<sup>26</sup>.

En la DDW 2016 se presentaron por segunda vez (ya se habían dado a conocer en la ECCO) los primeros resultados del gran estudio ALIGN (póster 1840). Se trata de un protocolo patrocinado y financiado por Abbvie, con un comité científico dirigido por Pierre Michetti<sup>27</sup>. Este estudio incluyó más de 7.000 pacientes, de muy diversos países, con diferentes patologías crónicas relacionadas con el sistema inmunológico, entre ellos 1.146 pacientes con EC y 613 con

CU. En todos los pacientes se pasaron diversos cuestionarios, que incluían la escala de Morisky de 4 ítems (MMAS-4) y el cuestionario BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaire). Se trataba de correlacionar la adherencia con cualquier factor asociado potencial, y en el análisis se incluyó la edad, el sexo, la raza, la duración y la gravedad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento recibido. La edad era el factor más importante asociado claramente con la adherencia, los jóvenes presentaron datos mucho peores que los ancianos. De hecho, en un modelo cuantitativo cada año de edad significaba un 6% más de probabilidad de buena adherencia al tratamiento global o con anti-TNF en la EC. Por citar un dato concreto, la adherencia era buena en el 49% de los pacientes menores de 27 años frente al 74% de los pacientes mayores de 46 ( $p < 0,001$ )<sup>27</sup>. No era fácil encontrar correlaciones significativas con otros factores, las preocupaciones sobre los tratamientos no eran diferentes según la edad, pero la conciencia sobre la necesidad del tratamiento era claramente mayor en las personas más mayores.

Parece claro que la necesidad de educación constante de los pacientes es un factor a considerar en el manejo de las EII. En estudios previos, ya se ha demostrado la importancia de los factores socioeconómicos<sup>28</sup> y cómo mejorar la educación sobre la enfermedad puede mejorar los resultados<sup>29</sup>. En 2 trabajos, Tormey et al<sup>30,31</sup> confirmaban que los escasos conocimientos acerca de la salud llevan a un pobre conocimiento sobre conceptos clave de la enfermedad, esenciales para su manejo, con repercusiones directas sobre los pacientes.

Estando en la época de la telemedicina<sup>13,14</sup> resulta interesante reseñar el trabajo presentado por Vettorato et al<sup>32</sup>, que demostraba, en un pequeño grupo de pacientes, que sencillas medidas de soporte y educación a través del teléfono en un programa prospectivo tenían un impacto positivo sobre la adherencia y, lo que es más importante, sobre la calidad de vida de los pacientes<sup>32</sup>. De este estudio sorprende especialmente que un número significativo (casi un tercio) de los pacientes rechazó participar en el programa de mejora, no todos los pacientes quieren participar en la toma de decisiones conjunta<sup>17</sup>, otro obstáculo potencial que vencer en el futuro. No es el único estudio en este sentido; Regueiro et al<sup>33</sup> presentaron resultados de un programa de formación continua de profesionales aprovechando las nuevas tecnologías, que puede aumentar la calidad y la práctica clínica y que puede sostenerse a largo plazo, al menos durante 5 años. Estos programas son necesarios, puesto que se registra una importante variabilidad de cuidados y parece que los resultados de los especialistas más dedicados a las EII son mejores, como mostraron Khosa et al en otro interesante estudio<sup>34</sup>, que confirmaba datos ya presentados en 2015<sup>35</sup>.

### **Mejorando la calidad en la enfermedad inflamatoria intestinal: los nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento son solo parte del esfuerzo**

A pesar de los avances que se han registrado en los últimos años en el diagnóstico y el tratamiento de las EII, en muchos

casos el manejo fracasa, o al menos no conseguimos una adecuada calidad de vida para nuestros pacientes. Miguel Regueiro y su grupo, en otro extraordinario trabajo<sup>36</sup>, analizan un grupo que ellos llaman “los enfermos entre los enfermos”. Seleccionaron 105 pacientes con EC que habían recibido en los últimos 5 años, al menos durante 3, tratamiento con anti-TNF (la mayoría con adalimumab). Llevaron a cabo una evaluación detallada de: a) el daño medido con el índice de Lémann<sup>37</sup>; b) la calidad de vida con el Short-IBDQ, y c) la persistencia de la actividad de la enfermedad, que la consideraron activa si el índice de Harvey<sup>38</sup> era  $> 4$ . En el 56% se observó una progresión significativa en el índice de Lémann a lo largo del tiempo, un 40% de los pacientes presentaba un índice de Harvey  $> 4$  la mayor parte del tiempo y un 52% mostraba un índice medio de calidad de vida por debajo del estándar<sup>36</sup>. Esto puede parecer solo cifras, pero podemos comprender mejor su repercusión si señalamos que el 42,4% de los pacientes requirió cirugía para su EC durante el período de seguimiento, cirugía que como sabemos no representa su curación<sup>39</sup>. No es el único grupo en señalarlo. Winter et al estudiaron su serie de 1.118 pacientes con EII<sup>40</sup>, y definieron aquellos con un fracaso del tratamiento, como los pacientes que habían requerido una colectomía, no habían respondido a 14 semanas de vedolizumab (como rescate de otras terapias) o estaban en tratamiento con ustekinumab, talidomida o natalizumab para tratar de controlar la enfermedad; es decir, los pacientes que no podían ser controlados con los medios convencionales. Un 12% del total de la serie entraba en esa clasificación, es decir, 137 pacientes. Una unidad típica, con 500 pacientes, tendrá al menos 50 pacientes en ese grupo. Estos pacientes no solo no alcanzan una buena respuesta con los medios convencionales, sino que también requieren más dedicación, más tiempo y mucho más esfuerzo económico-social. Los pacientes con EC, con enfermedad perianal y con dolor crónico están más representados en el grupo de tratamiento difícil<sup>40</sup>.

En otros estudios se observó cómo la ideación suicida, si bien menos frecuente que en la población general hospitalizada, era más frecuente en las personas con EII que en otras enfermedades crónicas como la artritis reumatoide<sup>41</sup>, algo que no es fácil de prevenir<sup>42</sup>. Mejorar la calidad en el tratamiento de la EII pasa por ser capaces de identificar a los pacientes con una alta probabilidad de mala evolución, para iniciar desde el principio programas de tratamiento que tengan en cuenta todas las consecuencias de las EII. El grupo de Peter Higgins<sup>43</sup> analizó el subgrupo del 20% de los pacientes que consumen el 80% de los recursos. Los pacientes más jóvenes, aquellos con hemoglobina baja, los que utilizaban más a menudo el contacto telefónico y los que estaban en tratamiento con anti-TNF eran los subgrupos con mayor riesgo de mala evolución. Se debería profundizar en estos índices pronósticos, para tratar de concentrar el esfuerzo de tratamiento y seguimiento evitando el daño a largo plazo. Utilizando muy diversas aproximaciones (riesgo de neoplasia a largo plazo, necesidad de anti-TNF, frecuencia de no adherencia, perspectiva de gasto), parece que los pacientes más jóvenes concentran los casos más difíciles. Se han propuesto distintos tipos de aproximación al problema, pero la integración de los esfuerzos de diversos profesionales, con la utilización de todos los recursos disponi-



bles<sup>13,14</sup>, parece el único camino, señalando la propuesta de Regueiro et al como una de las más innovadoras<sup>44</sup>. El modelo biopsicosocial aplicable a cualquier enfermedad ya fue reconocido en 1977<sup>45</sup>, pero dista mucho de haber sido aplicado en la mayoría de nuestros pacientes y consultas. Así, la depresión y la ansiedad no solo pueden pasar desapercibidas, sino que se asocian claramente a una peor evolución de la enfermedad, como mostraba este nuevo estudio de Korzenik et al<sup>46</sup>. Cuando estas relaciones se reconocen se pueden programar acciones que pueden resultar muy efectivas sobre el control de la enfermedad<sup>47</sup>.

## Conclusión

A pesar de disponer cada vez de mejores conocimientos fisiopatológicos, mejores medios diagnósticos y más y mejores tratamientos, muchos pacientes con EII no presentan una buena evolución. Nuestras posibilidades de intervención pasan por obtener más y mejor información sobre el estatus de los pacientes, y por identificar problemas como la adherencia al tratamiento, sobre los que la mejor manera conocida de intervenir es mejorar la relación médico-paciente. No solo necesitamos nuevas moléculas, necesitamos aprender más sobre nuestros pacientes y necesitamos más tiempo con ellos.

## Puntos clave

- Todavía, una fracción importante de pacientes con EII presenta actividad de la enfermedad en un momento dado.
- En un subgrupo de tal vez un 20% de los pacientes, el daño a largo plazo, la necesidad de hospitalización, la necesidad de cirugía y el daño psicológico (que incluye frecuentemente depresión) siguen siendo problemas por resolver.
- La falta de adherencia al tratamiento afecta al menos a 1 de cada 5 pacientes, incluso en las mejores condiciones de sistema sanitario.
- Se necesitan estudios sobre cómo mejorar la adherencia al tratamiento en las EII.
- Identificar y tratar los trastornos de ansiedad y depresión es parte integral del manejo de la EII.

## Conflicto de intereses

El autor declara que ha llevado a cabo labores de asesoría con Kern, Biogen y GaBI (Generics and Biosimilars Initiative); ha recibido ayudas para desplazamiento a congresos por parte de Takeda; ha recibido honorarios por conferencias de Abbvie, Takeda y Janssen. Su grupo de investigación recibe ayuda de MSD, Abbvie y Fondos Europeos.

## Bibliografía

1. Dulai PS, Singh S, Castele NV, Boland BS, Sandborn WJ. How Will Evolving Future Therapies and Strategies Change How We Position the Use of Biologics in Moderate to Severely Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:998-1009.
2. Huoponen S, Blom M. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *PLoS One.* 2015;10:e0145087.
3. Ananthakrishnan AN, Kwon J, Raffals L, Sands B, Stenson WF, McGovern D, et al. Variation in treatment of patients with inflammatory bowel diseases at major referral centers in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1197-200.
4. Ruppar TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
5. Herman ML, Kane SV. Treatment Nonadherence in Inflammatory Bowel Disease: Identification, Scope, and Management Strategies. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2979-84.
6. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:525-39.
7. Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One.* 2013;8:e80633.
8. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:577-85.
9. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39-43.
10. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1528-33.
11. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:249-57.
12. Bermejo F, López San Román A, Algaba A, Guerra I, Valer P, García-Garzón S, et al. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:422-6.
13. Aguas Peris M, Del Hoyo J, Bebia P, Faubel R, Barrios A, Bastida G, et al. Telemedicine in inflammatory bowel disease: opportunities and approaches. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:392-9.
14. Dorsey ER, Topol EJ. State of Telehealth. *N Engl J Med.* 2016;375:154-61.
15. Van der Valk ME, Manges MJ, Leenders M, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, Fidder HH, et al; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: results from the COIN study. *Gut.* 2014;63:72-9.
16. Van der Valk ME, Manges MJ, Severs M, Van der Have M, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, et al; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PLoS One.* 2016;11:e0142481.
17. Siegel CA. Shared decision making in inflammatory bowel disease: helping patients understand the tradeoffs between treatment options. *Gut.* 2012;61:459-65.
18. Severs M, Manges M-JJ, Fidder HH, Van der Valk ME, Van der Have M, Van Bodegraven AA, et al. Su1801 One Simple Question Is Sufficient for Measuring Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease Patients Using Self-Report. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S556.
19. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.

20. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2008;10:348-54.
21. Severs M, Fidder HH, Mangen M-JJ, et al. Sa1944 Non-Adherence to Medical Therapy Is Associated With Hospitalizations and the Development of Active Disease in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S412.
22. Severs M, Mangen M-JJ, Fidder HH, et al. Sa1945 Lower Quality of Life, More Active Disease and Increased Healthcare Costs Due to Non-Adherence in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S412.
23. Severs M, Petersen RE, Siersema PD, Mangen MJ, Oldenburg B. Self-reported Health Care Utilization of Patients with Inflammatory Bowel Disease Correlates Perfectly with Medical Records. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:688-93.
24. Gallinger Z, Nguyen GC, Rumman A. Mo1868 Perceptions and attitudes Towards Medication Adherence and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S800.
25. Kim SE, Gordon R, Tamai J, et al. Mo1874 Prospective Evaluation of Adherence to Health Care Maintenance in Patients with Inflammatory Bowel Disease Cared for in a Safety Net Hospital. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S801-2.
26. Dube E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:99-117.
27. Michetti PF, Peyrin-Biroulet L, Silverberg MS, et al. Mo1840 Impact of Age on Beliefs About and Adherence to Medications in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the ALIGN Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S790-1.
28. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1270-6.
29. Colombara F, Martinato M, Girardin G, Gregori D. Higher levels of knowledge reduce health care costs in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:615-22.
30. Tormey LK, Reich JS, Chen S, et al. Sa1905 The Impact of Medication Self-Efficacy and Health Literacy on Patient-Reported Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S398-9.
31. Tormey LK, Reich JS, Chen S, et al. Mo1855 Inadequate Health Literacy Linked to Poor Knowledge of Key Concepts in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S796.
32. Vettorato MG, Lorenzon G, De Marchi E, et al. Mo1859 Patient Support Programme Is Well Accepted And Could Help Adherence In IBD Patients. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S797.
33. Regueiro M, Greer JB, Cross R, et al. Mo1862 A Virtual Case Management Program for a New Era of Healthcare: The Inflammatory Bowel Disease Live Inter-Institutional and Interdisciplinary Videoconference Education (IBD LIVE) Series Improves Quality of Care. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S798.
34. Khosa K, Lee H, Bilal M, et al. Mo1848 Bridges To Excellence (BTE) Quality Indicators In Inflammatory Bowel Disease (IBD) - Variance In Utilization Between IBD Gastroenterologists and Non-IBD Gastroenterologists. An Update. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S793-4.
35. Khosa K, Khehra R, Singh S, et al. Mo1096 Bridges to Excellence (BTE) Quality Indicators in Inflammatory Bowel Disease (IBD) - Variance in Utilization Between IBD Specialists and Non-IBD Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl:S605.
36. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al; PREVENT Study Group. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150:1568-78.
37. Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148:52-63 e3.
38. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:357-63.
39. Bhattacharya A, Rao BB, Koutroubakis I, et al. Sa1954 Sickest of the Sick: When Anti-TNF Agents Fail to Halt Progression of Bowel Damage in Crohn's Disease Over Time. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S415.
40. Winter RW, Carrellas M, Collins E, et al. Sa1912 How Great Is the Unmet Therapeutic Need in IBD?: Magnitude and Characteristics of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Who Have an "Unmet Need". *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S401.
41. Beery RMM, Barnes EL, McCarthy EP, et al. Sa1908 A US Nationwide Analysis of Suicidal Behavior Among Hospitalized Adults With Inflammatory Bowel Disease From 2000 to 2011: A Doubling of Suicidal Ideation Over 5 Years. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S399-400.
42. Szigethy E, Saad A, Weaver EK, et al. 386 Differences in Adherence to Two Different Models of Behavioral Care to Address Suicidality in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Patients. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S88.
43. Limsrivilai J, Huang W, Higgins P. Mo1841 Prediction of Future IBD Health Care Utilization and Identification of High Cost IBD Patients. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S791.
44. Regueiro M, Hashash JG, Kip KE, et al. Mo1863 Inflammatory Bowel Disease (IBD) Complexity and Quality of Life Correlates With Health Care Utilization in a New Patient Centered Medical Home (PCMH). *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S798-9.
45. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129-36.
46. Barnes EL, Nadkarni A, Levine JS, et al. 796 Unrecognized Psychiatric Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD): Patients With Worse IBD Specific Patient Reported Outcome Measures Demonstrate Increased Anxiety and Depression Scores Even Without a Psychiatric History. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S166-7.
47. Korzenik JR, Kirby CH, Kagan L, et al. Tu2010 A Study of a Novel Pilot Program to Address the Psychosocial Needs of IBD Patients: Possible Impact on Disease Outcome and Reduction of Health Care Utilization. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1005.