



ORIGINALES

Análisis comparativo de la seguridad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados por VHC y coinfectados por VIH

C. Sangrador Pelluz, F. J. Maiques Llácer y E. Soler Company

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Conocer las posibles diferencias en cuanto al perfil de toxicidad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados y coinfectados.

Método: Estudio observacional retrospectivo (Enero 2012- Noviembre 2013) de los pacientes con VHC genotipo 1, tanto mono infectados como coinfectados por VIH, que hubieran finalizado las 12 semanas de tratamiento con telaprevir. Se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes, y aquellas referentes al tratamiento recibido. La clasificación de la toxicidad se realizó según criterios de la División del SIDA v.1.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y comparativo empleando el programa SPSS v.15.0.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, 41% coinfectado con el VIH. Se observó una tasa de cirrosis hepática superior en pacientes coinfectados (97,6% vs 52,5% $p < 0,001$).

Toxicidad: mayor incidencia hiperbilirrubinemia en coinfectados (51,2% vs 27,1% $p = 0,012$). Toxicidad por grados: no se observaron diferencias en la toxicidad leve-moderada entre ambos grupos, mientras que la hiperbilirrubinemia grave fue mayor en los pacientes coinfectados (26,8% vs 3,4% $p = 0,001$).

Se observó mayor empleo de eritropoyetina exógena (39,9% vs 12,2% $p = 0,003$), y de ajuste de dosis de ribavirina (64,4% vs 26,8% $p < 0,001$) en pacientes mono infectados.

Conclusiones: Se evidencia un perfil de toxicidad similar entre ambos grupos a excepción de la hiperbilirrubinemia que aparece en mayor grado en los pacientes coinfectados (posiblemente relacionada con el uso de atazanavir), y al menor empleo de eritropoyetina exógena y de reducción de dosis de ribavirina en los mismos.

Comparative analysis of the safety of triple therapy with telaprevir between HCV mono infected and HIV coinfect patients

Abstract

Purpose: To know the possible differences in the toxicity profile of triple therapy with telaprevir between mono infected and coinfect patients.

Method: A retrospective observational study (January 2012- November 2013) of patients with HCV genotype 1, both mono infected and coinfect with HIV, who had completed 12 weeks of treatment with telaprevir. The necessary variables were collected to characterize patients and the treatment received. The classification was made according to the toxicity criteria of the Division of AIDS v.1.0. A descriptive and comparative statistical analysis using the SPSS v.15.0 software was performed.

Results: 100 patients were included, 41% coinfect with HIV. Cirrhosis rate was observed at higher coinfect patients (97.6% vs 52.5%, $p < 0.001$).

Toxicity: increased incidence in coinfect hyperbilirubinemia (51.2% vs 27.1% $p = 0.012$). Toxicity grades: no differences in mild-moderate toxicity were observed between the two groups, while severe hyperbilirubinemia was higher in coinfect (26.8% vs 3.4% $p = 0.001$). Increased use of exogenous erythropoietin (39.9% vs 12.2% $p = 0.003$) was observed, and dose adjustment of ribavirin (64.4% vs 26.8% $p < 0.001$) in mono infected patients.

Conclusions: The study shows a similar toxicity profile between the two groups except for hyperbilirubinemia appears greater in coinfect patients (possibly related to the use of atazanavir) and less use of exogenous erythropoietin and dose reduction of ribavirin in them.

PALABRAS CLAVE

Telaprevir; Seguridad; Triple terapia; Coinfectados VIH; Hepatitis C

KEYWORDS

Telaprevir; Safety; Triple therapy; Coinfect Patients; Hepatitis C

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sangrador_cri@gva.es (Cristina Sangrador Pelluz)

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave que afecta aproximadamente al 3% de la población mundial, alrededor de 180 millones de personas^{1,2}.

En Europa las tasas de infectados crónicos por VHC oscilan entre el 1,5 y el 3%³. La prevalencia de infección por VHC en portadores del VIH varía según distintos estudios entre un 45 y un 65%⁴.

En la actualidad, el genotipo viral ha emergido como uno de los factores más influyentes en la posibilidad de curación en pacientes con hepatitis C. La infección por genotipo 1 constituye la forma más común de VHC y representa el 75% de los infectados por en España⁵.

La llegada de los antivirales de acción directa sobre el VHC, telaprevir y boceprevir, ha permitido superar el techo de la eficacia de la terapia convencional basada en la combinación de interferón pegilado y ribavirina^{6,7}. Estos nuevos fármacos, fueron aprobados en el año 2011 para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 en combinación con terapia convencional⁸.

El tratamiento con telaprevir ha sido evaluado en los ensayos clínicos fase III ADVANCE⁹ y REALICE¹⁰, en los que se describe respuesta viral sostenida del 75% en los pacientes naïve y del 50% en pacientes que habían fracasado a terapias previas. En cuanto al perfil de toxicidad descrito en dichos ensayos clínicos, las reacciones adversas (RAM) de grado 2 o superior notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 5,0\%$) en los ensayos clínicos al asociar telaprevir fueron anemia, exantema, prurito, náuseas y diarrea⁸⁻¹⁰. Sin embargo, éste difiere cuando se toma de estudios cuyos resultados se han obtenido de la práctica clínica habitual^{11,12}. En ellos destaca la mayor incidencia de toxicidad hematológica, tasa de transfusiones, empleo de eritropoyetina exógena y ajuste de dosis de ribavirina, mientras que en el caso del exantema cutáneo la incidencia fue inferior o similar a la referida en los ensayos publicados^{9,10}.

Dado que la población coinfectada por VHC-VIH no fue incluida en los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación del telaprevir, en la actualidad se dispone de pocos datos relativos a la seguridad y efectividad de este nuevo fármaco en el contexto de la coinfección. La selección de pacientes, las potenciales interacciones farmacológicas y la superposición de las toxicidades de ambos tratamientos representan los principales retos a la hora de plantear la utilización de telaprevir en este tipo de pacientes¹³.

Es por ello que el objetivo del estudio fue conocer las posibles diferencias en cuanto al perfil de toxicidad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados y coinfectados, con el fin de mejorar la seguridad de los pacientes.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo de 1 año y 11 meses de duración (Enero 2012- Noviembre 2013) realizado en nuestro Departamento de Salud.

Población

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes adultos infectados por VHC genotipo 1, tanto mono infectados como coinfectados por VIH, que hubieran finalizado las 12 semanas de tratamiento con telaprevir en combinación con peginterferon y ribavirina durante el periodo de estudio.

Método

A partir de los programas informáticos empleados en el Servicio de Farmacia para la atención a pacientes externos, Farmasyst® y Orion Clinic®, se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes, y aquellas referentes al tratamiento recibido.

Se recogieron las siguientes variables relacionadas con los pacientes: edad, sexo, genotipo del VHC, grado de fibrosis, tipo de paciente (naïve o pretratados), y coinfección con VIH.

En cuanto al tratamiento se registraron: reacciones adversas analíticas recogidas en la historia clínica, necesidad de transfusión, de factores estimuladores de eritropoyesis, o de factores estimuladores de colonias de granulocitos, reducciones de dosis de peginterferon y/o ribavirina, y suspensiones de tratamiento.

Evaluación de la seguridad

La seguridad se valoró identificando el tipo y la gravedad de los eventos adversos desencadenados por el tratamiento. La clasificación de las RAM se realizó siguiendo los criterios de la División del SIDA (DAIDS, versión 1.0)⁸. En la comparación de la toxicidad por grados, se agruparon los grados 1 y 2 y se definieron como toxicidad leve-moderada, y los grados 3 y 4 como toxicidad grave.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 15.0. Se realizó un análisis descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias absoluta y relativa para las categóricas. En cuanto al análisis comparativo, se empleó el T-test para comparar variables continuas, y el test Chi-cuadrado para comparar en función de una variable categórica.

Resultados

Se incluyeron 100 pacientes, de los cuáles el 41% estaba coinfectado con el VIH. Las diferencias entre

Tabla 1. Diferencias entre pacientes mono infectados y coinfectados en cuanto a características demográficas y de tipo de paciente

Variable	Grupo mono infectados VHC N = 59 n (%)	Grupo coinfectados VHC-VIH N = 41 n (%)	Valor p (prueba Chi-cuadrado)
Sexo (hombres)	44 (74,6%)	35 (85,4%)	0,146
Edad (media $\pm$ SD)	55,1 $\pm$ 9,2	47,2 $\pm$ 4,6	< 0,001*
Genotipo 1b	41 (69,5%)	21 (51,2%)	0,051
Naive	24 (40,7%)	20 (48,8%)	0,275
Respondedor parcial	9 (15,3%)	2 (4,9%)	0,092
Recaedor	17 (28,9%)	16 (39%)	0,197
Respondedor nulo	9 (15,3%)	3 (7,3%)	0,189
Cirrosis	31 (52,5%)	40 (97,6%)	< 0,001

*Se aplicó la prueba T-Test para la comparación de medias.

ambos grupos en cuanto a las características demográficas y el tipo de paciente se resumen en la tabla 1.

El tratamiento antirretroviral empleado en pacientes coinfectados con VIH en combinación con la triple terapia con telaprevir se recoge en la tabla 2.

La comparación de la seguridad (incluyendo todos los grados de las RAM) del tratamiento combinado con telaprevir entre ambos grupos se detalla en la tabla 3. En

Tabla 2. Tratamiento antirretroviral empleado en pacientes coinfectados

Tratamiento antirretroviral	Pacientes n (%)
Emtricitabina/Tenofovir + Etravirina	9 (21,9%)
Emtricitabina/Tenofovir + Raltegravir	6 (14,6%)
Emtricitabina/Tenofovir + Atazanavir	6 (14,6%)
Etravirina + Raltegravir	5 (12,2%)
Abacavir/Lamivudina + Etravirina	2 (4,9%)
+ Atazanavir	2 (4,9%)
Atazanavir + Ritonavir + Etravirina	1 (2,4%)
Emtricitabina/Tenofovir + Raltegravir	
+ Etravirina	1 (2,4%)
Abacavir/Lamivudina + Atazanavir	
+ Ritonavir	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Lamivudina	
+ Atazanavir + Darunavir	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Lamivudina	
+ Atazanavir	1 (2,4%)
Etravirina + Atazanavir	1 (2,4%)
Raltegravir + Atazanavir	1 (2,4%)
Lamivudina + Raltegravir + Tenofovir	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Ritonavir	
+ Atazanavir + Lamivudina	1 (2,4%)
Etravirina + Raltegravir + Atazanavir	
+ Ritonavir	1 (2,4%)
Etravirina + Ritonavir + Atazanavir	
+ Lamivudina	1 (2,4%)

Tabla 3. Comparación de las RAM (incluyendo todos los grados) entre ambos grupos de pacientes

Reacción adversa	Grupo mono infectados VHC N = 59 n (%)	Grupo coinfectados VHC-VIH N = 41 n (%)	Valor p (prueba Chi-cuadrado)
Anemia	41 (69,5%)	21 (51,2%)	0,051
Neutropenia	28 (47,5%)	19 (43,3%)	0,538
Linfopenia	25 (42,4%)	16 (39%)	0,450
Trombocitopenia	45 (76,3%)	31 (75,6%)	0,561
Hiperuricemia	26 (44,1%)	24 (58,5%)	0,111
Alteración creatinina	4 (6,8%)	1 (2,4%)	0,314
Hiperbilirrubinemia	16 (27,1%)	21 (51,2%)	0,012

cuanto al análisis de la toxicidad clasificada por grados, las diferencias entre ambos grupos se recogen en la tabla 4.

El ajuste de dosis de ribavirina se realizó en 38/59 (64,4%) de los pacientes mono infectados frente a 11/41 (26,8%) en los coinfectados ($p < 0,001$). La suspensión del tratamiento con telaprevir debido a la toxicidad tuvo lugar en 8/59 (13,6%) en pacientes mono infectados, mientras que no se notificó ningún caso en el grupo de los coinfectados ($p = 0,012$).

Las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la utilización de la terapia de soporte se recogen en la tabla 5.

Discusión

En la actualidad no existen estudios comparativos directos que evalúen las diferencias en cuanto a seguridad en la triple terapia con telaprevir entre mono infectados y coinfectados por VIH. Únicamente se dispone de dos estudios de utilización de telaprevir en la práctica clínica habitual, el estudio CUPIC¹² para pacientes mono infectados cirróticos, y el estudio TelapreviH¹⁴ para pacientes coinfectados. Este último tiene especial interés ya que se evalúan los resultados del telaprevir en un grupo de pacientes que no fueron incluidos en los ensayos clínicos pivotaes y para los que no está aprobada la indicación de tratamiento con este fármaco, aunque su uso en la práctica clínica bajo las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)³ se ha convertido en una práctica habitual en numerosos hospitales.

En nuestro estudio, ambos grupos de pacientes fueron similares respecto a las principales características demográficas recogidas. Sin embargo, se observó una edad superior en el grupo de los mono infectados y una tasa de cirrosis hepática superior en los pacientes coinfectados (97,6% vs 52,5% $p < 0,001$). Esta última puede ser debida a que las recomendaciones de la AEMPS³ exigen un grado de fibrosis más avanzado (F3 o F4) en este tipo de pacientes que en pacientes mono infectados (también

Tabla 4. Comparación de la toxicidad clasificada por grados entre ambos grupos

Reacción adversa	Toxicidad G1-G2 n (%)		P valor	Toxicidad G3-G4 n (%)		P valor
	Monoinfectados	Coinfectados		Monoinfectados	Coinfectados	
Anemia	29 (49,2%)	17 (41,5%)	0,290	12 (20,3%)	4 (9,8%)	0,126
Neutropenia	15 (25,4%)	16 (39%)	0,110	13 (22%)	4 (9,8%)	0,089
Linfopenia	9 (15,3%)	14 (34,1%)	0,345	–	2 (4,9%)	0,434
Trombocitopenia	33 (55,9%)	23 (56,1%)	0,575	11 (18,6%)	8 (19,5%)	0,556
Hiperuricemia	24 (40,7%)	21 (51,2%)	0,201	2 (3,4%)	4 (9,8%)	0,186
Alteración creatinina	2 (3,4%)	–	0,346	1 (1,7%)	1 (2,4%)	0,654
Hiperbilirrubinemia	14 (23,7%)	10 (24,4%)	0,561	2 (3,4%)	11 (26,8%)	0,001

se permiten F2) para poder ser candidatos a iniciar triple terapia con telaprevir.

Respecto a la toxicidad del tratamiento incluyendo todos los grados, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la hiperbilirrubinemia, siendo superior en el grupo de los coinfectados (51,2% vs 27,1% $p = 0,012$). Esta diferencia puede explicarse debido a que el 36,6% de los pacientes coinfectados llevaba prescrito como fármaco antirretroviral atazanavir. En las recomendaciones de la AEMPS³ se permite la administración de atazanavir junto con la triple terapia con telaprevir, y en la ficha técnica del mismo se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si se evidencia incremento de la bilirrubina⁸.

En cuanto al análisis de la toxicidad clasificada por grados, se confirma la mayor incidencia de hiperbilirrubinemia grave en el grupo de los coinfectados (26,8% vs 3,4% $p = 0,001$).

En cuanto al empleo de tratamiento de soporte, destaca el mayor empleo de eritropoyetina exógena en el grupo de pacientes monoinfectados frente a los coinfectados (39,9% vs 12,2% $p = 0,003$) de manera significativa. Este hecho puede ser debido a diferencias en la

práctica clínica en función del servicio médico (medicina digestiva en pacientes monoinfectados y unidad de enfermedades infecciosas para los coinfectados), y a que los pacientes coinfectados requerían unos valores mínimos de hemoglobina establecidos en las recomendaciones de la AEMPS³ para iniciar tratamiento con telaprevir. Sin embargo, a pesar de estas posibles explicaciones y de que la incidencia de anemia resultó superior para el grupo de monoinfectados, las diferencias entre ambos grupos no resultaron estadísticamente significativas.

Respecto a los datos obtenidos en estudios realizados en la práctica clínica con pacientes monoinfectados, nuestros resultados son similares a los publicados en el estudio de cohorte CUPIC¹² para transfusiones (18% vs 22% en nuestro trabajo), e inferior para el empleo de eritropoyetina exógena (56,9% vs 39,9%) y suspensión del tratamiento con telaprevir (21% vs 13,6%). El ajuste de dosis de ribavirina fue superior en nuestro trabajo (69,5%) respecto al referido en el estudio CUPIC¹² (27,8%) así como al de los ensayos clínicos⁸ (21,6%). A pesar de que nuestros resultados son similares a los obtenidos en el estudio CUPIC¹², la población incluida en el mismo únicamente incluye pacientes cirróticos mientras que en nuestro caso eran pacientes con variable grado de fibrosis hepática.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio francés TelapreviH¹⁴, donde se analizaban los resultados de telaprevir en pacientes coinfectados por VIH en la práctica clínica. En éste resultaron superiores las tasas de neutropenia (84% vs 43,3%), empleo de eritropoyetina exógena (61% vs 12,2%) y transfusiones (12% vs 9,8%) respecto a nuestro estudio. Sin embargo, en nuestro estudio resultó superior la tasa de anemia (51,2% vs 30%), trombocitopenia (75,6% vs 55%) y la reducción de dosis de ribavirina (26,8% vs 16%).

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio hay que señalar que se trata de un estudio retrospectivo con datos obtenidos de las historias clínicas.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio indican un perfil de toxicidad similar entre ambos grupos a

Tabla 5. Diferencias en la utilización de la terapia de soporte entre pacientes monoinfectados y coinfectados

Reacción adversa	Grupo monoinfectados VHC N = 59 n (%)	Grupo coinfectados VHC-VIH N = 41 n (%)	Valor p (prueba Chi-cuadrado)
Transfusión	13 (22%)	4 (9,8%)	0,089
Eritropoyetina exógena	23 (39,9%)	5 (12,2%)	0,003
Factores estimuladores de colonias de granulocitos	1 (1,7%)	–	0,590

excepción de la hiperbilirrubinemia que aparece en mayor grado en los pacientes coinfectados, posiblemente relacionada con el empleo de atazanavir, y el menor aporte de eritropoyetina exógena y de reducción de dosis de ribavirina en los mismos.

En lo referente a pacientes mono infectados, los resultados obtenidos difieren del estudio CUPIC¹² en cuanto al menor empleo de eritropoyetina y suspensiones de tratamiento y al mayor ajuste de dosis de ribavirina. Respecto al estudio TelapreVIH¹⁴, los resultados obtenidos para pacientes coinfectados difieren de los publicados en dicho estudio en la mayor incidencia de anemia y trombocitopenia y la menor neutropenia, tasa de transfusiones y empleo de eritropoyetina exógena.

Bibliografía

1. World Health Organization Hepatitis C Fact Sheet 2012. (Consulta 15/10/2013). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. World Health Organization Hepatitis C. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:65-9.
3. Resolución del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE de Telaprevir y Boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en pacientes con hepatitis crónica C. Versión 3 (actualización 10/06/2013) (Consulta 01/10/2013). Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/programa-paise>
4. Castilla J, De la Fuente L. Trends in the number of human immunodeficiency virus infected persons and AIDS cases in Spain: 1980-1998. *Med Clin*. 2000;115:85-9.
5. Romero Gómez M, Lacalle Remigio JR. Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática. *Gastroenterología y hepatología*. 2006;2:139-45.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
8. Ficha técnica de Incivo (Consulta 01/07/2013). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2405-16.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2417-28.
11. Sangrador Pelluz C, Maiques Llacer FJ, Soler Company E. Seguridad en la práctica clínica de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica. *Farm Hosp*. 2013;37:489-93
12. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59:434-41.
13. Macías J, Rivero A. Eficacia y seguridad de telaprevir en el paciente coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:33-6.
14. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 36.