



COMUNICACIÓN BREVE

Análisis de las causas de suspensión de tratamiento con triple terapia antiviral en pacientes con hepatitis C

J. Ruiz Ramos, L. Lorente Fernández, I. Gil Gómez, M. Cueto Sola, E. Monte Boquet y J. L. Poveda Andrés

¹Sevicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic. La Fe. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar las causas de suspensión de tratamiento frente a Hepatitis C que reciben triple terapia antiviral (peginterferon + ribavirina + inhibidor de proteasa).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes que iniciaron triple terapia antiviral entre enero 2012 - marzo 2013 y suspendieron el tratamiento antes de completar el mismo.

Resultados: De 156 pacientes que iniciaron triple terapia, 41 interrumpieron el tratamiento: Diecinueve por toxicidad, siendo dermatológica en siete pacientes (36,8%), intolerancia en seis (31,6%) y hematológica en cuatro (15,8%). Dieciséis pacientes suspendieron todo el tratamiento por ineficacia. El grupo de pacientes con mayor porcentaje de fracasos por ineficacia fueron los "no respondedores" (32,3%) mientras que el grupo de pacientes "recidivantes" fueron el grupo con mayor porcentaje de suspensiones por toxicidad (15,6%). Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento por neumonía.

Conclusiones: La triple terapia frente a VHC está asociada a un número importante de fracasos terapéuticos tanto por toxicidad como por ineficacia.

Analysis of the causes leading to withdrawal of the treatment with triple antiviral therapy for hepatitis C patients

Abstract

Objective: To assess causes of suspension of hepatitis C treatment in patients receiving triple antiviral therapy (peginterferon + ribavirin + protease inhibitor).

Methods: Retrospective observational study of patients who received triple antiretroviral therapy against hepatitis C between January 2012 - March 2013 and discontinued their treatment.

Results: Of 156 patients who initiated therapy, 41 discontinued treatment: Nineteen due to adverse events, being dermatological events in seven patients (36.8%), intolerance in six (31.6%) and hematologic toxicity in four (15.8%). Sixteen patients discontinued treatment for being ineffectiveness. Patients with higher inefficacy failure rate were "null-responders" (32.3%) while the group of "relapsers" were the one with the highest rate of toxicity suspensions (15.6%). Two patients died during treatment for pneumonia.

Conclusions: Triple therapy with boceprevir and telaprevir is associated with a significant number of treatment failures due to toxicity and ineffectiveness.

PALABRAS CLAVE

Teleprir; Boceprevir; Efectividad; Toxicidad

KEYWORDS

Telaprevir; Boceprevir; Effectiveness; Safety

Farm Hosp. 2014;38(3):223-226

Farm Hosp. 2014;38(3):223-226

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrzs@gmail.com (Jesús Ruiz Ramos).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una patología que afecta a cerca de 200 millones de personas en el mundo¹, siendo el genotipo 1 el más extendido en la población mundial². Hasta hace unos años, su tratamiento estaba basado en la administración conjunta de ribavirina e interferón alfa, alcanzándose respuesta viral sostenida (RVS) en el 40-50% de los pacientes infectados por el VHC genotipo 1^{3,4}. La aparición de boceprevir y telaprevir, dos inhibidores de proteasa, ha supuesto un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad. La combinación de peginterferón alfa y ribavirina junto a boceprevir o telaprevir ha permitido alcanzar porcentajes de RVS del 60-80% para pacientes con genotipo 1 no tratados previamente^{5,6} así como aumentar de forma muy importante los porcentajes de curación en pacientes que fracasaron previamente al tratamiento con biterapia (peginterferón y ribavirina) o que presentaron recaída de la enfermedad^{7,8}.

No obstante, los ensayos clínicos también mostraron un número importante de abandonos de tratamiento antes de completar el mismo, tanto por falta de respuesta virológica como por toxicidad. Los pacientes no respondedores a la terapia previa con interferón y ribavirina fueron el grupo con mayor número de abandonos en los ensayos clínicos^{9,10}. Con respecto al perfil de toxicidad, la intolerancia gastrointestinal para boceprevir, la toxicidad dermatológica para telaprevir así como la toxicidad hematológica para ambos fármacos fueron las principales causas de reacción adversa grave así como de abandono para estos fármacos¹¹.

Dado el elevado número de pacientes que han iniciado tratamiento con estos nuevos fármacos así como el elevado coste del mismo, planteamos realizar este estudio cuyo objetivo es evaluar las causas de suspensión de tratamiento en pacientes con infección por VHC que reciben triple terapia antiviral [peginterferon + ribavirina + inhibidor de proteasa (IP)].

Materiales y método

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes con VHC que iniciaron triple terapia antiviral en el periodo comprendido entre enero de 2012 y marzo de 2013 y que suspendieron el tratamiento antes de completar el mismo.

Se analizaron las causas que motivaron la suspensión de la terapia antiviral y la semana de tratamiento en el momento de finalizar la misma. Así mismo, se estudió en cada subgrupo de pacientes (no tratados previamente, recidivantes, respondedores nulos y respondedores parciales al tratamiento previo con interferón y ribavirina, así como pacientes trasplantados y co-infectados por VIH independientemente de su respuesta previa) la causa de suspensión del tratamiento. Los efectos adversos que

motivaron las suspensiones de tratamiento se clasificaron de acuerdo a la clasificación World Health Organization grading scale. Los resultados obtenidos se analizaron con el programa SPSS 17.0, utilizando la prueba estadística Ji-cuadrado o el Test exacto de Fischer para determinar si existían diferencias significativas en el porcentaje de suspensiones entre los diferentes subgrupos de pacientes estudiados.

Resultados

De los 156 pacientes que iniciaron triple terapia antiviral durante el periodo de estudio, 41 (26,3%; IC 95%: 19,1-33,2%) interrumpieron el tratamiento antes de completar el mismo. Las características de estos pacientes se muestran en la tabla 1.

De los 41 pacientes, 29 suspendieron el tratamiento con telaprevir, suponiendo el 27,6% del total de los pacientes que iniciaron telaprevir y 12 suspendieron el tratamiento con boceprevir, suponiendo el 23,5% del total de pacientes que iniciaron terapia con boceprevir. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de suspensiones entre ambos fármacos ($p = 0,271$). El motivo de suspensión fue toxicidad en 19 (46,3%) pacientes, falta de respuesta viral en 16 (39,0%), abandono voluntario del tratamiento en cuatro (9,8%) y exitus del paciente en dos (4,9%), ambos casos por neumonía. Las causas que motivaron la suspensión en cada subgrupo de pacientes se encuentran reflejadas en la tabla 2.

Los pacientes recidivantes y los co-infectados por VIH fueron los subgrupos con mayor porcentaje de suspensiones por toxicidad, suponiendo un 15,6% y un 16,7% de suspensiones del total de pacientes tratados en cada

Tabla 1. Características de pacientes con suspensión de tratamiento incluidos en el estudio (n = 41)

Edad media (SD)	54,7 (8,8) años
Hombres (%)	26 (63,4)
Subtipo VHC genotipo 1	1A: 33,3% 2A: 77,7%
Mediana carga viral basal (rango)	2.573.021 IU/ml (50.000-22.440.000)
Grado de fibrosis	F2: 18,4% F3-F4: 71,1% Trasplantados: 10,5%
Tratamiento	Boceprevir: 33,3% Telaprevir: 77,7%
Características analíticas basales [Media (SD)]	
Hemoglobina (g/dL)	13,4 (2,1)
Plaquetas (mm ³)	149.700 (95.500)
Albúmina (g/dL)	3,6 (0,9)

Tabla 2. Suspensiones por ineficacia y toxicidad por tipo de paciente

	Ineficacia	Toxicidad
N.º de pacientes (%)*		
Naive	3 (6,5)	5 (10,9)
Respondedores parciales	2 (10,0)	3 (15,0)
Recidivantes	0 (0,0)	7 (15,6)
No respondedores	11 (32,2)	3 (8,8)
Desconocido	0 (0,0)	1 (8,3)
VIH	0 (0,0)	1 (16,7)
Trasplantados	3 (15,8)	1 (5,3)
Albúmina < 3,5 g/dL	2 (9,1)	7 (31,8)
Plaquetas < 100.000/mm ³	7 (14,9)	7 (14,9)
Fibrosis: F2 o FK = 7,6-9,4 kPa	2 (5,5)	4 (11,1)
F3 o FK = 9,5-14 kPa	4 (8,2)	10 (20,4)
F4 o FK = 14 kPa	10 (14,1)	5 (7,0)

*Refleja el porcentaje de suspensiones de cada subgrupo con respecto al total de pacientes de ese subgrupo que iniciaron tratamiento durante el período de estudio. FK = Fibroscan; Kpa = Kilopascalas.

uno de estos grupos respectivamente. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos estudiados ($p = 0,722$).

De los 19 pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad, en siete pacientes (36,8%) fue por toxicidad dermatológica de grado 3. Dos de estos pacientes recibían boceprevir y cinco telaprevir ($p = 0,965$). Seis pacientes (31,6%) suspendieron el tratamiento por intolerancia al mismo, dos de los cuales recibían boceprevir y cuatro telaprevir. Cuatro pacientes (15,8%) suspendieron el tratamiento por toxicidad hematológica (tres de grado 3 y un caso por plaquetopenia grado 4), habiendo recibido todos ellos tratamiento con telaprevir. Tres de estos pacientes recibieron transfusiones sanguíneas y tres eritropoyetina antes de decidir la suspensión del tratamiento. Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad hematológica presentaban niveles de plaquetas inferiores a 90.000/mm³ (Media: 67.200 (SD:16.800) /mm³) y niveles de hemoglobina inferiores a 12 g/dL (10,5 (1,0) g/dL) en el momento de iniciar el tratamiento con telaprevir. Las otras causas de suspensión incluyeron toxicidad hepática grado 3 (1 paciente) y afectación ocular relacionada con interferón (1 paciente). La presencia de valores de albúmina inferiores a 3,5 g/dL al inicio de tratamiento se asoció a un mayor porcentaje de suspensiones por toxicidad (31,8% vs 8,9%; $p=0,002$). La suspensión ocurrió en un 26,3% de los casos durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, en un 15,8% durante las semanas cuatro y ocho y en un 57,9% a partir de la semana ocho.

El 26,3% de los pacientes suspendieron el tratamiento antes de la semana cuatro del inicio de la triple terapia, y el 52,6% lo hizo pasada la semana ocho de tratamiento.

El 68,4% de los pacientes que suspendieron el tratamiento por toxicidad continuaron con biterapia.

De los 16 pacientes que suspendieron el tratamiento completo por ineffectividad antes de completar el mismo, diez recibían telaprevir y seis boceprevir. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,317$). La fase donde ocurrió la suspensión fue en nueve casos (56,2%; [IC 95%: 31,9-80,6%]) durante el tratamiento con boceprevir o telaprevir, en seis [37,5%; (13,8-61,2%)] durante la fase de lead-in y en uno [6,3%; (0,0-18,1%)] después de haber completado el tratamiento con telaprevir, durante el tratamiento con ribavirina y peginterferón (breakthrough). El subgrupo de pacientes con mayor porcentaje de fracasos por ineffectividad fue el de los "no respondedores" (el 32,3% de los que iniciaron triple terapia tuvieron que suspender el tratamiento por falta de respuesta) ($p < 0,010$). Por otro lado, el grupo de pacientes con fibrosis grado 4 presentó un mayor porcentaje de suspensiones por ineficacia respecto al grupo de pacientes con un menor grado de fibrosis, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (14,1% vs 7,1%; $p = 0,150$).

Discusión

Los resultados del presente trabajo muestran que la triple terapia frente al VHC está asociada a un número importante de fracasos terapéuticos tanto por toxicidad como por ineffectividad.

Con respecto a las suspensiones por toxicidad, los ensayos clínicos mostraron que estos tratamientos están asociados a un número importante de casos de toxicidad grave, fundamentalmente de tipo dermatológico con telaprevir, intolerancia con boceprevir, así como anemia con telaprevir y boceprevir¹¹. En nuestro estudio la discontinuación del tratamiento por toxicidad estuvo comprendida entre el 5 y 16% en todos los subgrupos de pacientes, obteniendo similares resultados que en los ensayos clínicos pivotales^{5,6,12}. Dos pacientes fueron exitus por neumonía durante el tratamiento, recibiendo ambos telaprevir. La aparición de neumonía asociada al tratamiento con telaprevir ya fue descrita en los ensayos clínicos pivotales y posteriormente han aparecido más casos publicados¹³. Debido a la posible gravedad de la misma, conviene vigilar la presencia de síntomas iniciales relacionados con la aparición de infección pulmonar durante el tratamiento con la terapia antiviral.

En base a los resultados de los estudios observacionales CUPIC y ATU, la toxicidad de estos tratamientos en pacientes con elevado grado de fibrosis y cirrosis descompensada es superior que en pacientes con estadio menos avanzado de la enfermedad¹⁴. En nuestro estudio, el porcentaje de suspensiones por toxicidad fue muy superior en el grupo de pacientes con fibrosis grado 3-4 e hipoalbuminemia que en aquellos con fibrosis grado 2. Por tanto, debería tenerse especial precaución a la hora de

empezar tratamiento con boceprevir o telaprevir en estos grupos de pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad.

Con respecto a los resultados de falta de efectividad, destaca el elevado grupo de fracasos en pacientes no respondedores. El 32,2% de los pacientes que iniciaron tratamiento suspendieron el mismo por falta de respuesta virológica. No obstante, este dato es inferior al publicado en los ensayos clínicos. En el ensayo REALIZE, el porcentaje de fracasos virológicos en pacientes no respondedores tratados con telaprevir fue del 47%⁷. Con respecto a boceprevir, los resultados del estudio PROVIDE, a pesar de no mostrar datos de suspensiones durante el tratamiento por ineficacia, el porcentaje de pacientes con RVS en la semana 48 fue únicamente del 38%¹⁰. En pacientes trasplantados que recibieron triple terapia antiviral, el porcentaje de suspensiones fue también elevado (15,8%). La eficacia de la triple terapia antiviral en este grupo de pacientes aún no está del todo establecida, presentando resultados dispares en cuanto a porcentajes de fracaso virológico en el reducido número de estudios publicados^{15,16}.

Como limitación principal de nuestro estudio se encuentra el reducido número de pacientes, que impide obtener diferencias significativas en la toxicidad e inefectividad entre los diferentes subgrupos estudiados. Son necesarios estudios prospectivos con boceprevir y telaprevir con mayor número de pacientes para poder determinar qué subgrupos de pacientes presentan más problemas con estos tratamientos y pueden beneficiarse en mayor medida de las nuevas terapias antivirales frente al VHC.

Bibliografía

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2009;29(Suppl. 1):74-81.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347:975-82.
4. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-93.
5. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
6. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;31;364(13):1195-206.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25):2417-28.
8. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
9. Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54(1):96-104.
10. Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki JP et al. Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study. Presented at 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. November 4-8, 2011, San Francisco, California.
11. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther*. 2013;35(2):190-7.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25):2417-28.
13. Tieghi T, Marocco R, Belvisi V, Del Borgo C, Savinelli S, Lichtner M et al. Legionella pneumophila pneumonia during telaprevir-based triple therapy for HCV chronic hepatitis. *Infection*. 2013;22.
14. D'Ambrosio R, Colombo M. Safety of direct antiviral agents in real life. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013;45S5:S363-S366.
15. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S et al. Safety and Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C After Liver Transplantation, a Multicenter Experience. *J Hepatol*. 2013;29.
16. Herzer K, Papadopoulos-Köhn A, Timm J, Paul A, Jochum C, Gerken G. HCV reinfection after liver transplantation. Management and first experiences with telaprevir-based triple therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2013;138(36):1759-64.