

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN EL
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA
EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA E IMPORTANCIA
DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Tesis presentada para optar al Título de Doctor por la Universitat
Autònoma de Barcelona por

Elena González Colominas

Dirigida por
Ricard Solà Lamoglia
José Antonio Carrión Rodríguez

Programa de Doctorat en Medicina
Departament de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
2015

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero darles las gracias a mis directores de tesis, el Dr. Ricard Solà y el Dr. José Antonio Carrión, por haber compartido conmigo su gran experiencia y conocimiento en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Montse García, por enseñarme desde la consulta, nada más aterrizar en el hospital.

A los demás profesionales que han formado y forman parte del Programa de atención multidisciplinar: Dra. Nuria Cañete, Dra. Isabel Cirera, Dra. Susanna Coll, Sra. Maria Dolors Giménez, Sra. Carmen Márquez, Sra. Beatriz Cabrero, Dra. Teresa Broquetas, Sr. Diego Lázaro Dr. Pere Castellví, Dr. Ricard Navinés, Dr. Juan Ramon Castaño, Dr. Josep Antón Galeras, Dr. Felipe Bory y Dra. Rocío Martín-Santos.

Al Dr. Joan Camuñas, Dr. Josep Tuñí, Sra. Victoria Martin-Escudero, Dr. Albert Goday y Sr. Carlos Rubio-Terrés, por su colaboración en este proyecto.

A la Dra. Esther Salas y Dr. Santiago Grau, por haber creído en mí a la hora de formar parte de la familia del Mar, aprendiendo a disfrutar así con esta profesión y haberme animado, desde un principio, a emprender este camino. Sin su confianza, esta tesis no habría sido posible.

A los farmacéuticos que, antes de mí, formaron parte de este programa, contribuyendo con ello a la obtención de estos resultados, la Dra. Olatz Urbina, la Dra. Sònia Luque y el Dr. Eduard Clot. A nuestra enfermera, la Sra. Rosa Pellicer.

A resto de la Farmacia del Mar, donde me siento como en casa; especialmente a la Dra. Olivia Ferrández, por haberme ayudado desde el principio.

A mi familia y amigos.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	9
1.1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)	11
1.1.1 VIROLOGÍA	11
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	13
1.1.3 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC	15
1.1.4 LA COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL VHC (VIH/VHC)	16
1.2. EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C	18
1.2.1 OBJETIVO DEL TRATAMIENTO	18
1.2.2 TRATAMIENTOS UTILIZADOS	18
1.2.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES PARA EL VHC.	20
1.3. ADHERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C	23
1.3.1 DEFINICIÓN DE ADHERENCIA.	23
1.3.2 ADHERENCIA EN LA HCC Y CONTROVERSIA.	23
1.3.3 INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA HCC	24
1.3.4 FACTORES ASOCIADOS A LA FALTA DE ADHERENCIA EN LA HCC	26
1.3.5 MÉTODOS PARA EVALUAR LA ADHERENCIA	29
1.4. EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR	32
1.4.1 FUNDAMENTOS DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR EN LA HCC	32
1.4.1. ESTUDIOS CON MODELOS DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR EN HCC	32
HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS	41
RESULTADOS	45
MANUSCRITO 1	47
“A MULTIDISCIPLINARY SUPPORT PROGRAMME INCREASES THE EFFICIENCY OF PEGYLATED INTERFERON ALFA-2 ^a AND RIBAVIRIN IN HEPATITIS C”	
JOSE ANTONIO CARRIÓN, ELENA GONZÁLEZ-COLOMINAS, MONTSERRAT GARCÍA-RETORTILLO, NURIA CAÑETE, ISABEL CIRERA, SUSANNA COLL, MARIA DOLORS GIMÉNEZ, CARMEN MÁRQUEZ, VICTORIA MARTÍN-ESCUADERO, PERE CASTELLVÍ, RICARD NAVINÉS, JUAN RAMÓN CASTAÑO, JOSEP ANTON GALERAS, ESTHER SALAS, FELIPE BORY, ROCÍO MARTÍN-SANTOS, RICARD SOLÀ. <i>J HEPATOL</i> 2013; 59:926-33	

CONTENIDO

MANUSCRITO 2	57
“DRUG-DRUG INTERACTIONS OF TELAPREVIR AND BOCEPREVIR IN HCV-MONOINFECTED AND HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS CAN MODIFY THE ADHERENCE”	
ELENA GONZÁLEZ-COLOMINAS, TERESA BROQUETAS, ALEXANDRA RETAMERO, MONTSERRAT GARCÍA-RETORTILLO, NURIA CAÑETE, SUSANNA COLL, ROSA PELLICER, MARIA DOLORS GIMÉNEZ, BEATRIZ CABRERO, FELIPE BORY, HERNANDO KNOBEL, ESTHER SALAS, RICARD SOLÀ, JOSE ANTONIO CARRIÓN. <i>LIVER INT 2015; 35:1557-1565</i>	
DISCUSIÓN	69
CONCLUSIONES	79
ANEXOS	83
BIBLIOGRAFÍA	89

ABREVIATURAS

AAD.....	Antivirales de acción directa
ABC.....	<i>“ATP-binding cassette”</i>
ADVP.....	Adicción a droga por vía parenteral
Anti-VHC.....	Anticuerpos frente al VHC
ARN.....	Ácido ribonucleico
BCRP.....	Proteína de resistencia al cáncer de mama
BOC.....	Boceprevir
CHC.....	Carcinoma hepatocelular
DCV.....	Daclatasvir
DSV.....	Dasabuvir
EMA.....	European Medicine Agency
FDA.....	Food and Drug Administration
GBD.....	Global Burden of Disease
Gp-P.....	Glicoproteína-P
HCC.....	Hepatitis crónica por VHC
HSH.....	Hombres que tienen sexo con hombres
IF.....	Interacciones farmacológicas
IFN.....	Interferón
IL28B.....	Interleukina-28B
IP.....	Inhibidor de la proteasa
ITINAN.....	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

ABREVIATURAS

LDV.....	Ledipasvir
MDR.....	Proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos
MEMS.....	“Medication Event Management System”
OATP.....	Polipéptido transportador de aniones orgánicos
OBV.....	Ombitasvir
OMS.....	Organización Mundial de la Salud
PegIFN.....	Peginterferón
PTV.....	Paritaprevir
RBV.....	Ribavirina
RTV.....	Ritonavir
RVS.....	Respuesta viral sostenida
SMV.....	Simeprevir
SOF.....	Sofosbuvir
TAR.....	Tratamiento antirretroviral
TTTC.....	“Toguethertotakecare”
TVR.....	Telaprevir
VHC.....	Virus de la hepatitis C
VIH.....	Virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

1

1.1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

1.1.1. VIROLOGÍA

El virus de la Hepatitis C pertenece a la familia Flaviviridae y al género *Hepacivirus*. Hasta el momento se han identificado seis genotipos del VHC [1-6] y un gran número de subtipos (1a, 1b, 1c, etc.)¹.

El genoma del VHC está constituido por una única molécula de ARN, de polaridad positiva contenido en una cápside icosaédrica envuelta por una bicapa lipídica². La traducción del marco de lectura del genoma da lugar a una poliproteína precursora que, una vez procesada tanto por proteasas virales como por sistemas del huésped, da lugar a tres proteínas estructurales (core, E1, E2), a la proteína p7 y a 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B)³.

La proteína core forma parte de la nucleocápside y tiene numerosas actividades funcionales como la encapsidación del ARN viral, la interacción directa con diversas proteínas celulares, un efecto modulador en la apoptosis, transcripción de genes, metabolismo lipídico, inmunoregulación, etc^{4,5}. Las 2 glucoproteínas de la envuelta, E1 y E2, están ancladas a la cubierta lipídica del virión y son las responsables de la unión y entrada en las células⁶. La proteína p7 es un pequeño polipéptido integral de membrana, que según algunos estudios podría actuar como canal iónico de calcio^{7,8}.

Las 6 proteínas no estructurales están implicadas básicamente en el procesamiento de la poliproteína y la replicación viral.

El VHC codifica dos proteasas, la NS2-NS3 cisteinproteasa y la NS3-NS4A serinproteasa. NS2-NS3 es una proteasa dependiente de cinc (Zn) que procesa el lugar de corte entre NS2 y NS3⁹. La NS4A es un cofactor que se asocia a la proteasa NS3. La proteasa NS3-NS4A es esencial para el ciclo de vida del VHC, catalizando el procesamiento del resto de las proteínas no

estructurales en los sitios NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B⁹. Además de la función en el procesado de la poliproteína, hay nuevas evidencias que indican que NS2 y NS3-NS4A también participan en el ensamblaje de las partículas virales¹⁰.

La NS4B es una proteína integral de membrana cuya principal función es reorganizar las membranas intracelulares formando una red de “membranas tipo andamio” denominadas “*membranous web*” que resulta esencial para la formación del complejo de replicación. Además, también se ha demostrado que NS4B influencia vías de señalización intracelular que regulan la expresión génica al igual que NS5A, cuya función en el ciclo de vida del VHC no está claramente definida^{2, 3, 11}.

NS5B es la polimerasa de virus. Se trata del enzima clave en la replicación del VHC, a través de la síntesis de una cadena de ARN negativo complementario utilizando el genoma viral como modelo. Esta enzima se ha estudiado ampliamente, emergiendo como una de las dianas principales de la terapia antiviral¹².

El VHC entra en los hepatocitos por endocitosis tras la unión a sus receptores y replica preferentemente en su citoplasma. Después de la desencapsidación, el ARN viral es liberado al citoplasma donde se traduce directamente y la poliproteína es procesada por proteasas celulares y virales. Una vez formado el complejo de replicación, el ARN de polaridad positiva es copiado a un ARN complementario de polaridad negativa, que sirve de molde para la síntesis de ARN genómico de polaridad positiva. El modelo actual de ensamblaje de las partículas virales postula que las nucleocápsides formadas en el citoplasma adquieren la envuelta de glicoproteínas mientras salen a través del retículo endoplasmático. Una vez ensambladas, las partículas del VHC son liberadas a través de la vía de secreción celular³.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis C es prevalente a nivel mundial. Una revisión sistemática, realizada extrayendo datos de seroprevalencia de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) de 232 estudios procedentes de los diferentes continentes, demostró un incremento en la prevalencia de un 2,3% hasta un 2,8% en un intervalo de 15 años (1990-2005), lo que se corresponde con más de 185 millones de personas infectadas en todo el mundo ¹³.

Las regiones del mundo con una prevalencia mayor de anti-VHC son el este y centro de Asia, el norte de África y África subsahariana y Oriente Medio (>3,5%). La prevalencia en Europa es variable, siendo de baja a moderada en el oeste (0,5% - 2%) y llegando ser superior al 4 % en algunos países de Europa del este como Rusia o Moldavia ¹⁴.

Los datos de estudios epidemiológicos globales, indican que el genotipo 1 es el responsable de casi la mitad de las infecciones por VHC a nivel mundial (83,4 (46,2%) millones) estando una tercera parte del total en el sudeste asiático. El segundo genotipo más prevalente es el genotipo 3, del cual se estima que existen 54.3 millones (30,1%) de casos, aproximadamente tres cuartos de los cuales están en el Sudeste Asiático ¹⁵.

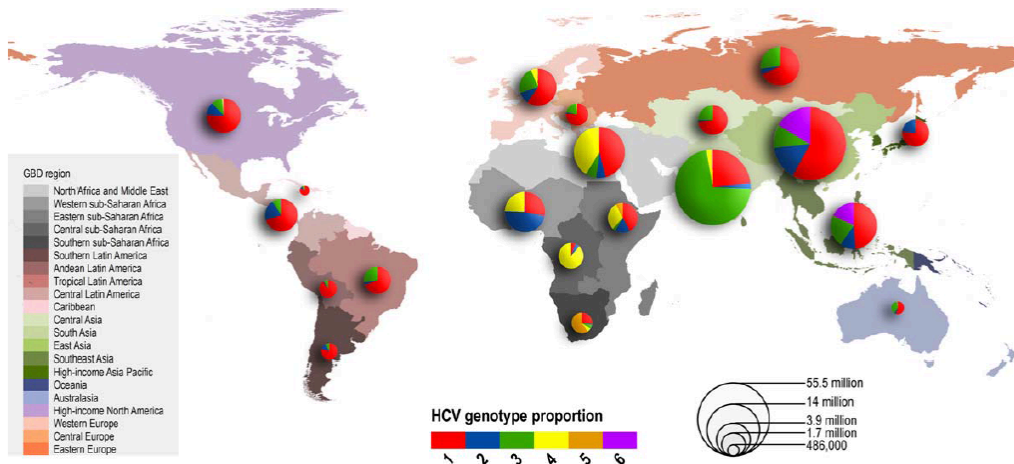
Los genotipos 2, 4 y 6 son los responsables de la mayoría de los casos restantes, con una estimación de un 9,1% 8,3% y 5,4% respectivamente ¹⁵. La prevalencia relativa de cada genotipo en las diferentes regiones Global Burden of Disease (GBD) del mundo definidas por la OMS ¹⁶ está representada en la Figura 1.

En España se han realizado diferentes estudios para evaluar la seroprevalencia de anti-VHC, pero ninguno ha evaluado la prevalencia en el total de la población. El estudio más reciente es el realizado por Solà y cols. en Cataluña, con datos obtenidos entre los años 1994 y 1996 y publicado en el

1.1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

año 2002. En él se estimaba una prevalencia entre el 1,6 y 2,6%, siendo una de las más elevadas del oeste de Europa ¹⁷.

Figura 1. Prevalencia relativa de cada genotipo del VHC por regiones . El tamaño de los gráficos circulares es proporcional al número de casos seroprevalentes estimados por Hanafiah y cols ¹³. (Extraído de Messina y cols. ¹⁵)



Recientemente, un estudio que ha analizado más de 100.000 serologías para detectar anticuerpos anti-VHC ha reflejado que la mayor tasa de seroprevalencia aparece en aquellas personas nacidas entre los años 1955 y 1970 ¹⁸.

Los datos estimados de la prevalencia a nivel de España extraídos de dos revisiones publicadas recientemente se encuentran en la Tabla 1.

Respecto al número de pacientes diagnosticados, en el año 2004 se estimó que unos 140.000 individuos estaban diagnosticados de hepatitis crónica por VHC (HCC). A partir de datos extrapolados, obtenidos en 16 países, se ha calculado que en 2010 habrían existido unos 167.300 casos, con un número de nuevos diagnósticos con viremia positiva de 15.300 casos al año ¹⁹.

Tabla 1. Estimación de la prevalencia de anti-VHC e infecciones virémicas en población adulta en España así como los genotipos más frecuentes. (Adaptado de Bruggman y cols. y Gower y cols.)^{14, 19}

	Bruggmann y cols.	Gower y cols.
Anticuerpos anti-VHC positivo		
Prevalencia	1,5% (1,2-1,9%)	1,7% (0,4-2,6%)
Casos totales (000)	702 (526-877)	688 (159-1.049)
Infecciones virémicas		
Tasa de viremia	69%	68,6%
Prevalencia en adultos	1,0% (0,8-1,3%)	1,2% (0,3-1,8%)
Casos totales (000)	481 (361-602)	472 (109 -719)
Genotipos (tipo y frecuencia)	1a: 26% 1b: 44% 2: 3% 3: 20% 4: 8%	1a: 25,5% 1b: 43,8% 2: 3,1% 3: 19,6% 4: 8%

1.1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC

La infección crónica por VHC es una causa bien establecida de enfermedad hepática, incluyendo cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC)²⁰. Además, se ha observado una mayor mortalidad tanto de causa hepática como extrahepática en pacientes con ARN-VHC detectable en comparación con aquellos pacientes portadores de anti-VHC pero con ARN-VHC indetectable²¹.

Aunque los datos sobre la historia natural son incompletos, tras la infección aguda la tasa de cronicidad de la hepatitis C oscila entre el 50 y el 90%²²⁻²⁵. La resolución espontánea suele ocurrir en los primeros 3-4 meses de la infección, pero a partir del sexto mes, es improbable que se produzca²⁶. Otros

factores de riesgo de cronicidad son tener una edad en el momento de la infección superior a 38 años, el sexo masculino y el abuso del alcohol^{23, 26}.

En esta fase y en ausencia de manifestaciones extrahepáticas, no son frecuentes las manifestaciones clínicas y los pacientes desarrollan grados variables de fibrosis o incluso cirrosis. El riesgo de desarrollar una cirrosis hepática oscila entre un 5% y 25% en un período de 25 a 30 años^{27, 28}.

Además de la hepatopatía, la infección crónica por VHC está relacionada con la aparición de manifestaciones extrahepáticas que afectan principalmente las articulaciones, los riñones, los músculos y la piel²⁹. Estas alteraciones extrahepáticas incluyen la crioglobulinemia mixta, trastornos linfoproliferativos, enfermedad renal, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, poliartritis reumatoide “*arthritis-like*” y producción de autoanticuerpos. Pueden producir una reducción de la calidad de vida, implicando la aparición de fatiga, depresión e incluso deterioro cognitivo³⁰. Pueden ser clínicamente evidentes hasta en un 40-70% de los pacientes con infección por el VHC. Además, con frecuencia son manifestaciones severas y están asociadas a una morbilidad y mortalidad significativas. Los factores de riesgo más comúnmente asociados a la presencia de estas manifestaciones extrahepáticas son una mayor edad, el género femenino y la fibrosis avanzada²⁹.

1.1.4. LA COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL VHC (VIH/VHC)

Entre un 10% y un 30% de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan, además, coinfección por el VHC. Se estima que, a nivel global, la coinfección VIH/VHC puede afectar de 4 a 5 millones de personas³¹. El hecho de que parte de las vías de transmisión de ambos virus sean compartidas, predispone a que haya un número elevado de individuos con coinfección VIH/VHC. La prevalencia de la coinfección VIH/VHC varía dependiendo del modo de transmisión. Uno de los grupos con mayor

prevalencia es el de los pacientes con adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), en los que se han comunicado datos superiores al 90% ^{32, 33}.

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de infección por el VHC en hombres que tiene sexo con hombres (HSM) infectados por el VIH, hecho asociado a prácticas sexuales de riesgo ³⁴. También se han comunicado casos de incidencia de infección por VHC en HSM sin VIH, aunque de una forma menos frecuente ³⁵.

La coinfección VIH/VHC está asociada a una progresión de la fibrosis más acelerada. Así, se ha publicado que la media de tiempo de progresión hasta un grado de fibrosis F4 (cirrosis según la escala de Metavir) en pacientes con coinfección VIH/VHC es de 26 años, en comparación con los 34 años de media en pacientes sin VIH ³⁶.

El inicio de tratamiento antirretroviral (TAR) reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, entre un 28-41% de media. Por este motivo, el TAR debe ser administrado a todos los pacientes con coinfección VIH/VHC, independientemente de su recuento de linfocitos CD4 ^{37, 38}. Esta reducción de la progresión producida por el TAR está posiblemente asociada a una reducción de la inflamación y la disfunción inmunitaria producida por el VIH, así como a la inhibición de la capacidad del VIH de infectar directamente los hepatocitos ³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, a pesar de la administración del TAR, sigue existiendo un mayor riesgo de progresión de la fibrosis hepática, así como un mayor riesgo de descompensación y muerte por cualquier causa, en comparación con los pacientes con mono infección por el VHC ⁴²⁻⁴⁴.

1.2. EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

1.2.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es la curación de la infección por VHC para prevenir las complicaciones hepáticas relacionadas con el VHC, como la necroinflamación del hígado, la fibrosis, la cirrosis, la descompensación de la cirrosis, el CHC, las manifestaciones extrahepáticas severas y la muerte ⁴⁵.

La respuesta al tratamiento es la obtención de la respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de carga viral 24 semanas después de la finalización del tratamiento, evaluada con un método molecular sensible con un límite inferior de detección de 15 UI/ml ^{45, 46}.

La obtención de la RVS es importante debido a que mejora la fibrosis y la actividad necroinflamatoria del hígado, disminuye la probabilidad de desarrollar un CHC y mejora la calidad de vida relacionada con la salud ⁴⁷. Varios estudios de cohortes, en los que se realizaba seguimiento a largo plazo en pacientes con infección crónica por VHC y fibrosis avanzada, han demostrado que la RVS está relacionada con una disminución del riesgo de trasplante hepático, de muerte causa hepática y así como de muerte por cualquier causa ^{48, 49}.

1.2.2. TRATAMIENTOS UTILIZADOS

Hasta el año 2011, el tratamiento de elección para todos los pacientes con hepatitis C crónica ha sido la asociación de peginterferón alfa-2a (PegIFN α -2a) o peginterferón alfa-2b (PegIFN α -2b) y ribavirina (RBV) ⁵⁰. En pacientes con infección por VHC genotipo 1, tratados con la combinación PegIFN α -2a y RBV durante 48 semanas, se han alcanzado tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de hasta un 52% ⁵¹. En pacientes con genotipos 2 y 3, la utilización de dosis más bajas de RBV durante periodos más cortos de tiempo (24 semanas),

ha permitido la obtención de la RVS en aproximadamente el 70% de los casos ⁵².

En el año 2012, la autorización de los primeros antivirales de acción directa (AAD), boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), por la European Medicine Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) supusieron el inicio del cambio en el tratamiento del VHC. La administración de estos inhibidores de la proteasa NS3/4A (IPs) asociados a PegIFN y RBV en pacientes con HCC genotipo 1, incrementó las tasas de RVS hasta un 70%, aproximadamente, en este grupo de pacientes ⁵³⁻⁵⁶. Desafortunadamente, una dosificación incómoda y, principalmente, la elevada incidencia de efectos adversos sobre todo en pacientes con cirrosis, ha contribuido a una eficacia más modesta en la práctica clínica real ⁵⁷.

En el año 2014, la EMA autorizó tres nuevos antivirales para su utilización como combinación en tratamientos para el VHC, tanto combinados con PegIFN como asociados con otros AADs en regímenes libres de PegIFN. Por ello, las actuales guías de práctica clínica recomiendan la utilización de estos nuevos ADDs para el tratamiento de todos los genotipos del VHC, mientras que desaconsejan la utilización de la combinación PegIFN y RBV así como los IPs BOC o TVR ⁴⁵.

Sofosbuvir (SOF) ha sido el primer inhibidor de la polimerasa NS5B autorizado, aprobado en enero de 2014. Se trata de un análogo de nucleótido con una potente actividad pangenotípica ⁵⁸. Posteriormente apareció simeprevir (SMV), un inhibidor de la proteasa NS3/4A de segunda generación con actividad frente a los genotipos 1 y 4 ⁵⁹. Daclatasvir (DCV), un inhibidor del complejo de replicación NS5A pangenotípico, fue aprobado en el mes de agosto de 2014 ⁶⁰. SOF, SMV y DCV se administran por vía oral, y a diferencia de BOC y TVR, en una única dosis diaria.

En 2015 la EMA ha autorizado la comercialización de los primeros antivirales co-formulados, combinando diferentes principios activos en un mismo comprimido. Ledipasvir/ sofosbuvir (LDV/SOF), con actividad pangénotípica y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/RTV) con actividad frente al genotipo 4 y, en combinación con el inhibidor de la polimerasa dasabuvir (DSV), también frente al genotipo 1 ^{61, 62}.

La combinación de estos nuevos AADs, en combinaciones libres de PegIFN ha obtenido en los ensayos de registro unas tasas de respuesta superiores al 90%, incluso en aquellos pacientes con cirrosis y sin respuesta a tratamientos previos ⁶³⁻⁶⁸.

1.2.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES PARA EL VHC

El complejo enzimático CYP450, principalmente el isoenzima 3A4, es el responsable de la oxidación de muchos fármacos. La administración de inductores, inhibidores y/o sustratos de este enzima, así como de otros enzimas implicados en el metabolismo de fármacos, pueden producir alteraciones en las concentraciones plasmáticas ⁶⁹. Estas interacciones farmacológicas (IFs) producidas por cambios en la farmacocinética o farmacodinámica de los fármacos pueden provocar la aparición de toxicidad o la alteración del efecto terapéutico. Además, la inducción o inhibición de transportadores de fármacos o el de la unión a proteínas plasmáticas, también están implicados en la producción de IFs ⁷⁰. Los transportadores de fármacos se encargan de facilitar la entrada de los fármacos en la célula (captación) o promover su expulsión (eflujo). Los transportadores de captación más importantes son los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) 1B1 y 1B3, mientras que la glicoproteína-P (Gp-P), la proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 2 (MDR 2), así como la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pertenecientes a la superfamilia “*ATP-binding cassette*” (ABC) son las principales transportadores o bombas de eflujo

70, 71

Los IPs de primera generación, BOC y TVR, son inhibidores potentes del CYP3A4, por lo que su coadministración con fármacos metabolizados por este citocromo, puede provocar un aumento de los efectos farmacodinámicos en los fármacos coadministrados, debido a una disminución en su metabolismo y un incremento en su biodisponibilidad ⁷². Además de ser sustratos e inhibidores de la Gp-P, inhiben en distinta medida algunos transportadores renales y hepáticos, lo que también puede originar la aparición de IFs ^{72, 73}.

Los nuevos AADs, a pesar de que son tratamientos muy efectivos y muy bien tolerados, presentan como inconveniente el riesgo de IFs. Esto es debido a que, entre las principales vías metabólicas implicadas en su metabolismo se incluyen el citocromo P450, los transportadores de fármacos como el OATP y las bombas de eflujo como la Gp-P y la BCRP ⁶⁹. Las principales vías metabólicas implicadas en la producción de IFs con los AADs se encuentran representadas en la Figura 2.

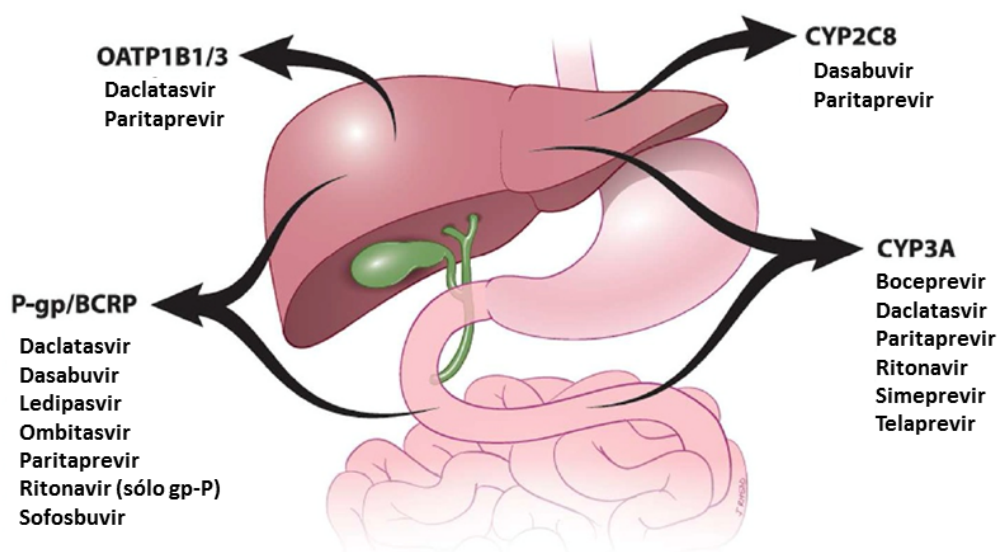
Un caso especialmente complejo, por el perfil de tratamiento crónico que reciben, es el de los pacientes con coinfección VIH/VHC y los pacientes con trasplante de órgano sólido. Muchos de los inmunosupresores y los antivirales del VIH (especialmente los IPs del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINANs) están implicados en IFs a nivel del CYP450 y de transportadores de fármacos, como la Gp-P. A pesar de que SOF y LDV están implicados en un menor número de IFs, ningún AAD está libre de ellas por completo ^{74, 75}.

A la hora de estudiar la significación clínica de la aparición de estas interacciones en pacientes tratados con IPs de primera generación (BOC y TVR), Massoumy y cols. llevaron a cabo un estudio con 115 pacientes en el que se analizó la medicación habitual, la prevalencia de las potenciales IFs, así como el manejo realizado por los clínicos. Los resultados mostraron que, de los

116 fármacos de la medicación habitual, un 38% presentaban IFs potenciales significativas, afectando al 49% de los pacientes incluidos. En un 16% de los pacientes, por lo menos un fármaco tuvo que ser suspendido antes del inicio del tratamiento antiviral por el riesgo de IFs potenciales ⁷⁶.

En otro estudio, se analizó la presencia de IFs potenciales en la medicación habitual de una cohorte de 335 pacientes coinfectados VIH/VHC, observándose la presencia de alguna interacción hasta en un 20% de los mismos. Al analizar la incidencia de nuevas IFs al añadir un esquema antiviral que incluyese SOF o SMV, se observó que el porcentaje de pacientes con alguna IF aumentaba de un 24,5%, si el tratamiento incluía SOF ($p < 0,001$) hasta un 88,4% al añadir un esquema que contuviera SMV ($p < 0,001$) ⁷⁷.

Figura 2. Vías metabólicas implicadas en la producción de IFs de los AADs (adaptado de Dick y cols.) ⁶⁹



1.3. ADHERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

1.3.1. DEFINICIÓN DE ADHERENCIA

En el año 2003, la OMS definió el término adherencia como «*el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario*»⁷⁸. Esta definición se basa en la propuesta por Haynes en el año 1979 para el término cumplimiento⁷⁹.

En el año 2005, Osterberg y Blaschke definieron adherencia (o cumplimiento) como «*la medida en la cual los pacientes toman los medicamentos tal y como se lo prescriben sus profesionales de la salud*»⁸⁰. A pesar de que en la práctica el término adherencia y cumplimiento se consideran términos similares y se han utilizado de forma indistinta, en los últimos años se ha preferido el término adherencia, ya que expresa mejor la existencia de una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente, mientras que cumplimiento implica una relación más paternalista y de obediencia a una orden⁸⁰⁻⁸².

Las tasa de adherencia al tratamiento de un paciente, se suele informar como el porcentaje de la dosis prescrita por el médico que el paciente ha tomado durante un período determinado de tiempo⁸⁰.

1.3.2. ADHERENCIA EN LA HCC Y CONTROVERSIA

En el campo de la hepatitis C, la definición de “no adherencia” utilizada hasta ahora ha sido diferente de aquella utilizada en el resto de patologías, como por ejemplo, el tratamiento del VIH.

En el tratamiento del VIH, la “falta de adherencia” se ha relacionado casi exclusivamente con las dosis olvidadas por los pacientes^{83, 84}. En el caso del VHC, la adherencia también incluye la capacidad de los pacientes de tolerar y mantener las dosis completas del tratamiento, así como el seguimiento estricto de las visitas y los controles analíticos. Las reducciones de dosis indicadas por el médico también resultan en una disminución de la adherencia, aunque el paciente cumpla perfectamente con el régimen indicado por sus profesionales de la salud⁸⁵⁻⁸⁸. Sin embargo, esta definición implica cierta controversia. Algunos autores defienden que sería más apropiado un cambio de terminología, como “exposición al fármaco”, para evitar errores de concepto⁸¹.

De todas formas, debido a la amplia utilización del término “adherencia” en la mayoría de la literatura en el campo de la HCC, en la presente tesis se ha utilizado el término “adherencia” englobando tres aspectos:

- Dosis olvidadas por el paciente.
- Reducción de dosis.
- Proporción del tiempo de tratamiento indicado completada.

1.3.3. INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Entre las variables implicadas en la obtención de la RVS se encuentran el genotipo del VHC, el número de copias del virus al inicio del tratamiento, la presencia de fibrosis hepática avanzada, la edad, el género masculino, el genotipo de la Interleukina-28B (IL28B) (para los tratamientos basados en IFN), la raza, así como la adherencia al tratamiento antiviral⁸⁹⁻⁹². De entre estas variables, la adherencia al tratamiento es la única variable no fija que, como tal, puede ser optimizada para favorecer la respuesta al tratamiento.

La adherencia al tratamiento combinado con PegIFN y RBV para la hepatitis C crónica es una variable importante en la obtención de la RVS, especialmente en pacientes con infección por genotipo 1^{87, 93}.

Se ha determinado que una óptima adherencia en el tratamiento de la hepatitis C con PegIFN y RBV consiste en la administración de al menos el 80% de la dosis requerida durante por lo menos el 80% del tiempo necesario de tratamiento ⁸⁷.

Este punto de corte de adherencia había sido previamente adoptado en la evaluación de la adherencia a otros tratamientos, como el tratamiento de la infección por el VIH, la hipertensión o los citostáticos orales ⁸⁴. Así, en un estudio llevado a cabo por McHutchison y cols. se analizó retrospectivamente, a partir de datos publicados en 3 ensayos clínicos, el efecto de las reducciones de dosis en la obtención de la RVS en pacientes tratados con IFN α -2b o PegIFN α -2b más RBV. En un primer análisis se compararon aquellos pacientes adherentes (que habían recibido dosis \geq 80% de IFN y RBV durante por lo menos el 80% del tiempo planificado de tratamiento) con los no adherentes ($<$ 80% de la dosis de uno o ambos fármacos durante por lo menos el 80% del tiempo) observándose una mejor respuesta en los pacientes adherentes. Al analizar dichos datos por genotipos, se observó que estas diferencias no eran significativas en el caso de los pacientes con genotipos 2 y 3. Además, mediante una modelización estadística, a partir de curvas de regresión adherencia-respuesta, también se obtuvo el 80% como la adherencia mínima necesaria para la obtención de un resultado óptimo en el tratamiento ⁸⁷.

Disponemos de muy poca información sobre datos de adherencia con los nuevos AADs. En un estudio con pacientes tratados con triple terapia incluyendo TVR, los resultados obtenidos han propuesto como umbral óptimo de adherencia a este IPs de primera generación, un umbral del 95% ⁹⁴. La adherencia determinada a partir de datos de los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2 con pacientes en tratamiento con BOC, concluyó que la RVS dependía fundamentalmente de la adherencia a la duración indicada de tratamiento. Es importante señalar que, en este estudio, la falta de adherencia a la duración del tratamiento asignado incluyó pacientes que

habían discontinuado el tratamiento debido a reglas de parada, efectos adversos u otras razones ⁹⁵.

Con los nuevos tratamientos libres de IFN, hasta el momento, únicamente se han comunicado datos de adherencia recogidos en algunos ensayos clínicos fase III. En un ensayo con pacientes en tratamiento con LDV/SOF, se observó que un 40% de los pacientes omitían entre 1 y 5 dosis de fármaco (adherencia <95%) ⁹⁶. Por otra parte, en una comunicación reciente se analizó la adherencia en los estudios fase III Sapphire I y II llevados a cabo con OBV/PTV/r, DSV y RBV. Los métodos para el cálculo de la adherencia utilizados fueron el recuento de la medicación (“pill-count”) y dispositivos electrónicos (“Medication Event Management System” o MEMS) para la RBV. Los resultados reflejaron que la adherencia media a los antivirales, incluyendo RBV, fue superior al 98% ⁹⁷.

Todavía no se dispone de datos de adherencia con los nuevos AADs en práctica clínica real, así como la influencia de la falta de adherencia en la obtención de la RVS.

1.3.4. FACTORES ASOCIADOS A LA FALTA DE ADHERENCIA EN LA HCC

La adherencia al tratamiento farmacológico puede depender de varios factores, como determinadas características del paciente o de su entorno, del tipo de tratamiento, del sistema sanitario o de la propia enfermedad ⁷⁸. La optimización de los factores que pueden favorecer la adherencia al tratamiento son fundamentales, ya que una de las principales barreras al acceso de los pacientes con HCC al tratamiento antiviral es la percepción del clínico de que el paciente no va a ser adherente ^{98, 99}.

Una revisión sistemática publicada en 2014 sobre la adherencia al tratamiento de la HCC, identificó los trastornos psiquiátricos y la necesidad de administrar

dosis altas de RBV, como los principales factores negativos y la coinfección por el VIH y el nivel de hemoglobina basal, como los principales factores con una influencia positiva sobre la adherencia ¹⁰⁰.

En general, los factores que pueden condicionar la adherencia al tratamiento se podrían agrupar en dos grupos:

- a. Aquellos relacionados con los efectos adversos del tratamiento, por lo que el clínico se ve obligado a reducir la dosis de fármaco.
- b. Aquellas relacionadas con el paciente como las omisiones de dosis, olvidos (voluntarios o involuntarios).

Analizaremos a continuación los datos existentes en relación a dichos factores.

a. Adherencia relacionada con la disminución de las dosis (efectos adversos).

Una de las principales causas de disminución de adherencia es la incidencia de efectos adversos secundarios al tratamiento antiviral. Varios estudios han analizado la influencia de la disminución de la adherencia debida a reducción de dosis secundaria a los efectos adversos en la respuesta al tratamiento ^{87, 88, 101-103}.

El potencial de efectos adversos de la combinación PegIFN y RBV a nivel neuropsiquiátrico y hematológico requiere una monitorización y manejos estrictos. La aparición de estos efectos adversos, además de ser perjudiciales para el paciente, pueden obligar a la reducción de las dosis tanto de PegIFN como de RBV. Esta disminución en la adherencia puede llevar a la utilización de dosis subterapéuticas, sobre todo de RBV, provocando el fracaso del tratamiento ^{86, 87}.

Varios estudios han descrito la posible relación entre el tratamiento con interferón y la aparición de síntomas psiquiátricos, sobre todo depresión ^{104, 105}.

Además, el abuso de sustancias y las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes en los pacientes con hepatitis C e incluso se han llegado a producir casos de ideación suicida en pacientes durante y una vez finalizado el tratamiento ¹⁰⁶. En algunos casos incluso puede ser necesaria su discontinuación o la utilización de psicofármacos. Algunos estudios han reportado que hasta un 58-78% podría haber sufrido algún desorden relacionado con el consumo de alcohol o las drogas a lo largo de su vida (pasado o presente) ^{107, 108}. Los pacientes con dependencia del alcohol tienen menos probabilidades de iniciar y completar un tratamiento antiviral, reduciendo por ello sus posibilidades de curación ¹⁰⁹.

b. Adherencia relacionada con los olvidos de dosis.

Existe escasa información acerca de la reducción en la exposición a los fármacos antivirales debida a la omisión de dosis por parte del paciente ^{110, 111} así como su impacto sobre la respuesta al tratamiento ^{93, 112}.

Entre las razones de no adherencia relacionada con el paciente están los olvidos, la decisión de omitir dosis, los factores emocionales, la falta de información, así como la falta de comunicación médico-paciente, que pueden provocar la incorrecta comprensión de los beneficios del tratamiento ⁸⁰. De hecho, uno de los factores más importantes en la optimización de la adherencia por parte del paciente es su grado de motivación respecto a la realización del tratamiento antiviral ¹¹³. Un menor nivel educativo se ha relacionado en algunos estudios con el abandono prematuro del tratamiento antiviral ¹¹⁴. Por este motivo, la educación del paciente resulta fundamental. Éste debe conocer en qué consiste su enfermedad, disponer de información detallada sobre el tratamiento, las consecuencias de la curación de la infección en la historia natural de su enfermedad y, en especial, la importancia de la adherencia al tratamiento. En un estudio realizado en 674 pacientes con genotipos 2 y 3 se observó que la educación terapéutica mejoró significativamente la adherencia a RBV (70% vs. 56% (P=0,006) para PegIFN y al tratamiento con PegIFN y RBV (OR: 1,58;

=0,04). Se apreció una tendencia en cuanto a la obtención de la curación, sin llegar a ser significativa (OR: 1,58, P=0,06) ¹¹⁵. En este aspecto, la implicación del personal de enfermería en la educación y motivación del paciente es especialmente importante ^{116, 117}.

Hay varios factores que pueden influir negativamente en la adherencia relacionada con el paciente como puede ser los desórdenes psiquiátricos, especialmente la depresión ^{105, 118}. Sin embargo, algunos no han encontrado asociación entre la depresión y una menor adherencia ^{112, 119}. Además, existen otros factores que han mostrado estar relacionados con una buena adherencia al tratamiento. Por ejemplo, Marcellin y cols., al analizar una cohorte de 1860 pacientes, encontraron como factores asociados a una adherencia del 100% una mayor distancia del domicilio del paciente a la consulta médica ($p=0,001$), ser *naive* ($p=0,009$) así como presentar infección por los genotipos 2 o 3 ($P=0,037$). Además, los pacientes adherentes tenían menor prevalencia de diabetes ($P=0,026$), consumían menos alcohol y menos drogas en el momento de su inclusión en el estudio ($P=0,023$; $P=0,017$) y presentaban más frecuentemente coinfección por el VIH ($P=0,003$) ¹¹¹.

1.3.5. MÉTODOS PARA EVALUAR LA ADHERENCIA

La adherencia al tratamiento puede medirse utilizando diferentes métodos. Sin embargo, no existe ningún método considerado como "Gold standard" ya que todos ellos presentan algún inconveniente ⁸⁰.

La estimación de la adherencia por parte del médico es poco fiable, debido a la existencia de una tendencia a la sobreestimación por parte de los clínicos. Así, Marcellin y cols. encontraron una sobreestimación de la adherencia evaluada por el médico respecto a la declarada por el paciente que se situaba entre el 20 y el 30% ¹¹¹.

El “tratamiento directamente observado”, utilizado en algunos casos en el tratamiento de la tuberculosis, podría considerarse como la forma más precisa de medir la adherencia, aunque su aplicación en el tratamiento del VHC no es factible⁸⁰. A pesar de ello, se ha utilizado en algunos pacientes en tratamiento de deshabituación a opiáceos con metadona¹²⁰.

La utilización de dispositivos electrónicos situados en los contenedores de medicación que registran cada apertura por parte del paciente, denominados MEMS caps (Medication Event Management System, Aardex, Zug, Suiza), también pueden ofrecer información precisa. Está considerado como uno de los métodos más precisos para evaluar la adherencia pero su alto coste ha provocado que sus utilización se reduzca prácticamente al ámbito de la investigación⁸¹.

En la práctica clínica real, la adherencia referida por el paciente, los registros de dispensación y recuento de fármacos por parte de los servicios de farmacia y la cumplimentación de diarios de medicación por parte de los pacientes han sido algunos de los métodos más empleados.

La adherencia declarada por el paciente bien mediante una entrevista o con la utilización de cuestionarios es uno de los métodos más utilizados debido a su simplicidad y bajo coste. La validez de este método ha sido evaluada en un ensayo clínico llevado a cabo por Smith y cols.¹²¹ en el que se utilizó como comparador la adherencia determinada mediante dispositivos electrónicos. Se encontró una buena concordancia entre ambas medidas. Así, en el 82% de los pacientes (en el caso de RBV) y en el 93% (en el caso de PegIFN) la adherencia al tratamiento se correspondía con lo registrado en los dispositivos electrónicos. Sin embargo, se observó una tendencia a la sobreestimación de la adherencia que crecía al avanzar el tratamiento. En un sub-estudio realizado en pacientes en tratamiento con LDV/SOF, en el que se midió la adherencia por diferentes métodos, se observó que la adherencia declarada por el paciente era superior a la adherencia analizada por “pill-count” o registrada en dispositivos electrónicos

⁹⁶. Asimismo, esta sobreestimación de la adherencia auto-reportada se ha observado también en estudios llevados a cabo en pacientes en tratamiento para la infección por el VIH ^{83, 122}.

1.4. EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

1.4.1. FUNDAMENTOS DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR EN LA HCC

El hecho de que la HCC sea una enfermedad que afecte a pacientes con múltiples comorbilidades hace que su manejo sea comparable al de otras enfermedades crónicas, como la infección por el VIH, la insuficiencia cardíaca y la diabetes ¹²³. El manejo de las dolencias crónicas está cada vez más apoyado en el manejo en equipo, integrando diferentes servicios, con el fin de abordar problemas de salud relacionados entre sí y maximizar así la adherencia y los resultados obtenidos. De hecho, el modelo de atención multidisciplinar, hace años que se ha establecido como el ideal en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Este modelo ha evolucionado a partir de las necesidades y características de dichos enfermos, demostrando que el abordaje multidisciplinar e individualizado, es la mejor estrategia de intervención en la mejora de la adherencia al tratamiento y en la de su calidad de vida ¹²⁴.

En los últimos años, en el tratamiento de la hepatitis C crónica se han llevado a cabo estudios de pocos pacientes en los que se demuestra que intervenciones específicas pueden mejorar la adherencia y eficacia del tratamiento antiviral en poblaciones especiales como son pacientes con dependencia al alcohol o otras drogas de abuso ^{125, 126}.

1.4.1. ESTUDIOS CON MODELOS DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR EN HCC

La mayoría de los estudios realizados en los últimos años con experiencias multidisciplinarias, han surgido debido a la necesidad de tratar a pacientes con adicciones a alcohol o drogas o pacientes con patología psiquiátrica ^{104, 125, 126}.

Un ejemplo del primer tipo es el llevado a cabo por Le Lan y cols.¹²⁵. En este estudio observacional prospectivo se incluyeron 73 pacientes, con dependencia activa al alcohol o que llevaban abstinentes un período inferior a 6 meses, con el objetivo de comparar la RVS obtenida con PegIFN y RBV de estos pacientes frente a un grupo control ajustado por genotipo, grado de fibrosis, sexo y edad. La evaluación de los pacientes, así como el seguimiento del grupo de estudio, fue realizado por un equipo multidisciplinar especializado en el tratamiento de pacientes con adicciones. La RVS obtenidos por grupo de estudio fue comparable a la del grupo control (48% vs 49%)¹²⁵.

De forma similar, Curcio y col, en su estudio “Toguethertotakecare”, demostraron que la cooperación entre diferentes especialistas puede tener un efecto sinérgico en la curación de pacientes difíciles de tratar. La mejora obtenida en la adherencia al tratamiento con PegIFN y RBV en 16 pacientes adictos a drogas por vía parenteral (grupo de cooperación “Toguethertotakecare” o TTTC), permitió la obtención de la RVS en un porcentaje significativamente superior al de un grupo control de 32 pacientes emparejados a razón 2:1 por edad, sexo y tiempo de infección por el VHC. Así, el 68,75% de los pacientes monitorizados por el equipo TTTC (formado por hepatólogos, psiquiatras, psicólogos y enfermería), obtuvieron la RVS en comparación con un 45% de los pacientes del grupo control (tratados con una atención convencional)¹²⁶.

También se ha publicado estudios en los que se han evaluado modelos de atención para reducir la aparición de efectos adversos psiquiátricos durante el tratamiento e incrementar el inicio del tratamiento en pacientes con problemas psiquiátricos preexistentes^{104, 127}. Así, Knott y cols. desarrollaron un modelo de atención especial a pacientes con hepatitis C crónica, orientado a la detección de problemas psiquiátricos como la depresión, la adicción al alcohol u otras drogas. La variable principal del estudio era el porcentaje de pacientes a los que se les ofrecía iniciar tratamiento para la hepatitis C. El modelo integrado de atención consistía en el despistaje de problemas psiquiátricos y abuso de

sustancias (mediante la cumplimentación de tres cuestionarios y prueba de detección de drogas en orina) y su derivación a una enfermera especialista en salud mental. En el análisis multivariado, los únicos factores predictivos positivos de iniciar tratamiento antiviral fueron un grado de fibrosis hepática significativo ($F \geq 2$ según la escala de Metavir) y haber sido derivado a la enfermera del equipo ¹⁰⁴.

Neri y cols. evaluaron la efectividad de la intervención de un equipo multidisciplinar integrado por hepatólogos, psiquiatras y psicólogos en la prevención de efectos adversos psiquiátricos y la adherencia al tratamiento en comparación con la estrategia habitual en pacientes tratados con PegIFN y RBV y genotipo 1. No se incluyeron pacientes con historial de abuso de drogas y se excluyeron aquellos con problemas psiquiátricos previos. Los 211 participantes incluidos se aleatorizaron a recibir tratamiento más monitorización psiquiátrica mensual (grupo A: 106 pacientes) o a recibir el seguimiento habitual (Grupo B: 105 pacientes). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la obtención de la RVS. El abandono por falta de cumplimiento del tratamiento se observó en 9 pacientes del grupo A y en 11 del grupo B. Sin embargo, un 4,7% de los pacientes incluidos en el grupo de estudio tuvieron efectos adversos psiquiátricos severos en comparación con un 16,1% de los pacientes del grupo B ($p < 0.05$) ¹²⁷.

Larrey y cols. llevaron a cabo un estudio multicéntrico en el que se evaluó el efecto de una consulta sistemática, realizada por una enfermera especializada en el tratamiento de la hepatitis C, en la adherencia y la eficacia del tratamiento. Se incluyeron dos grupos de pacientes, un primer grupo donde la enfermera proporcionaba información acerca de la enfermedad y el tratamiento antiviral y un segundo grupo con atención convencional. Los resultados del estudio demostraron que la educación terapéutica realizada por parte de la enfermera aumentó la adherencia al tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes que recibieron tratamiento durante 48 semanas (68,7% vs. 53,2%,

$P < 0,03$). Consiguientemente, más pacientes alcanzaron la RVS en el grupo de estudio en comparación con el grupo control (38,2% vs. 24,8%, $P < 0,02$)¹²⁸.

La incorporación del farmacéutico en el equipo multidisciplinar de atención al paciente con HCC se ha ido extendiendo poco a poco en los últimos años^{129, 130}. De hecho, en 2014, el American College of Clinical Pharmacy presentó un documento de consenso en el que se describe el ámbito de desarrollo profesional de los farmacéuticos clínicos implicados en los equipos de atención multidisciplinar al paciente con VHC. En él se describe la implicación en la mejora de la adherencia, la monitorización clínica y de los efectos adversos, la colaboración en la elaboración de estrategias de tratamiento para minimizar los efectos adversos, facilitar el acceso a los fármacos así como en la evaluación de las interacciones farmacológicas con los nuevos AADs¹³¹.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La atención multidisciplinar es el modelo ideal de atención a los pacientes con Hepatitis C.

El seguimiento de los pacientes con HCC por parte de un Programa de Atención Multidisciplinar durante el tratamiento antiviral puede mejorar la adherencia al tratamiento y, por consiguiente, mejorar la eficacia, tanto en pacientes tratados con biterapia con PegIFN y RBV como en los pacientes tratados con terapia triple incluyendo un IP (BOC o TVR).

Los tratamientos con los nuevos AADs están implicados frecuentemente en la aparición de IFs, lo que podría afectar la eficacia así como la adherencia al tratamiento antiviral.

OBJETIVOS

3

Objetivos

El objetivo general de esta tesis es evaluar el impacto de un equipo multidisciplinar, formado por hepatólogos, enfermeras, un farmacéutico, un psiquiatra y un psicólogo, en la mejora de la adherencia y la eficacia del tratamiento antiviral.

En el primer estudio, el objetivo principal ha sido analizar el impacto del equipo multidisciplinar en la mejora de la adherencia al tratamiento con PegIFN y RBV en pacientes con HCC no tratados con anterioridad.

Los objetivos secundarios han sido evaluar la eficacia del tratamiento mediante el análisis de la RVS, así como la evaluación de la eficiencia del tratamiento antiviral, mediante un análisis de coste-efectividad (Modelo de Markov).

En el segundo estudio, el objetivo principal ha sido evaluar la prevalencia de las IFs y el manejo de la medicación habitual de pacientes mono infectados por el VHC y coinfectados VIH/VHC tratados con triple terapia (PegIFN, RBV y BOC o TVR).

El objetivo secundario ha sido estudiar el impacto de las IFs sobre la adherencia y la eficacia del tratamiento antiviral en pacientes mono infectados por el VHC y coinfectados VIH/VHC tratados con triple terapia (BOC o TVR)

RESULTADOS

MANUSCRITO 1

“A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2^a and ribavirin in hepatitis C”

Jose Antonio Carrión, Elena González-Colominas, Montserrat García-Retortillo, Nuria Cañete, Isabel Cirera, Susanna Coll, Maria Dolors Giménez, Carmen Márquez, Victoria Martin-Escudero, Pere Castellví, Ricard Navinés, Juan Ramón Castaño, Josep Anton Galeras, Esther Salas, Felipe Bory, Rocío Martín-Santos, Ricard Solà. *J Hepatol* 2013; 59:926-33

A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C

José Antonio Carrión^{1,*}, Elena Gonzalez-Colominas², Montserrat García-Retortillo¹, Nuria Cañete¹, Isabel Cirera¹, Susanna Coll¹, Maria Dolors Giménez¹, Carmen Márquez¹, Victoria Martín-Escudero³, Pere Castellví^{1,4}, Ricard Navinés^{4,5}, Juan Ramon Castaño⁵, Josep Anton Galeras¹, Esther Salas², Felipe Bory¹, Rocío Martín-Santos^{4,5}, Ricard Solà¹

¹Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, Spain; ²Pharmacy Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ³Roche Pharma, Madrid, Spain; ⁴Departments of Psychiatry and Psychology, Institute of Neurosciences, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Spain; ⁵Psychiatry Department, Hospital del Mar and Neuropsychopharmacology Programme, IMIM-Hospital del Mar, Spain

Background & Aims: Adherence to antiviral treatment is important to achieve sustained virological response (SVR) in chronic hepatitis C (CHC). We evaluated the efficiency of a multidisciplinary support programme (MSP), based on published HIV treatment experience, to increase patient adherence and the efficacy of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in CHC.

Methods: 447 patients receiving antiviral treatment were distributed into 3 groups: control group (2003–2004, n = 147), MSP group (2005–2006, n = 131), and MSP-validation group (2007–2009, n = 169). The MSP group included two hepatologists, two nurses, one pharmacist, one psychologist, one administrative assistant, and one psychiatrist. Cost-effectiveness analysis was performed using a Markov model.

Results: Adherence and SVR rates were higher in the MSP (94.6% and 77.1%) and MSP-validation (91.7% and 74.6%) groups compared to controls (78.9% and 61.9%) ($p < 0.05$ in all cases). SVR was higher in genotypes 1 or 4 followed by the MSP group vs. controls (67.7% vs. 48.9%, $p = 0.02$) compared with genotypes 2 or 3 (87.7% vs. 81.4%, $p = \text{n.s.}$). The MSP was the main predictive

factor of SVR in patients with genotype 1. The rate of adherence in patients with psychiatric disorders was higher in the MSP groups (n = 95, 90.5%) compared to controls (n = 28, 75.7%) ($p = 0.02$). The cost per patient was € 13,319 in the MSP group and € 16,184 in the control group. The MSP group achieved more quality-adjusted life years (QALYs) (16.317 QALYs) than controls (15.814 QALYs) and was dominant in all genotypes.

Conclusions: MSP improves patient compliance and increases the efficiency of antiviral treatment in CHC, being cost-effective. © 2013 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection affects approximately 130–210 million individuals worldwide. HCV causes chronic hepatitis C (CHC) infection and leads to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), increasing the mortality compared with subjects without HCV-RNA [1]. Until 2011 the standard therapy for patients with CHC was the combination of pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin (RBV). Recently, the addition of direct-acting antivirals (DAA) such as telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC) has shown higher SVR rates in patients with genotype 1. However, the adverse effects, drug interactions, and costs of DAA are in addition to the standard strategy and DAA therapy is still not available in most of the world [2].

HCV genotype, genetic predisposition (interleukin-28B), liver fibrosis stage, and adherence to therapy are predictive factors of sustained virological response (SVR) [3]. However, substance abuse and psychiatric comorbidities are common in patients with CHC [4,5], and adverse effects by PegIFN very frequently occur, leading to lower SVR rates [6]. Recent studies have shown a significant increase of adherence and effectiveness with the implementation of some specific interventions [7,8]. However, the impact of a multidisciplinary support program (MSP) designed

Keywords: Hepatitis; Treatment; Cost-effectiveness; Programme; Response.

Received 17 January 2013; received in revised form 18 June 2013; accepted 19 June 2013; available online 26 June 2013

* Corresponding author. Address: Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, 25-29 Passeig Marítim, 08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2483421; fax: +34 93 2218644.

E-mail address: 95565@parcdesalutmar.cat (J.A. Carrión).

Abbreviations: CHC, chronic hepatitis C; HCC, hepatocellular carcinoma; SVR, sustained virological response; MSP, multidisciplinary support programme; pegIFN, pegylated interferon; DAA, direct-acting antivirals; TVR, telaprevir; BOC, boceprevir; RBV, ribavirin; HCV, hepatitis C virus; NR, non-responders; SE, standard error; Hb, haemoglobin; PLT, potentially life threatening; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; EPO, erythropoietin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; HIV, human immunodeficiency virus; HBV, hepatitis B virus; PCR, polymerase chain reaction; ANC, absolute neutrophil count; PHQ, patient health questionnaires; HADS, hospital anxiety and depression scale; QALY, quality-adjusted life year; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; ALT, alanine aminotransferase; EOT, end of treatment; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.



ELSEVIER

to optimise the adherence to antiviral therapy in CHC has not been described.

Therefore, the aim of our study was to assess the impact of an MSP on the adherence to antiviral treatment in CHC. Secondary aims were to evaluate the efficacy (SVR) and efficiency (cost-effectiveness) of antiviral treatment.

Patients and methods

Patients

From January 2003 to January 2009, 780 patients aged 18–65 years with compensated chronic HCV infection were identified with a positive anti-HCV test and quantifiable HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR). These patients were eligible to receive PegIFN alfa-2a plus RBV in our Liver Unit. Exclusion criteria were patients who had undergone previous antiviral treatment ($n = 148$), those with human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis B virus (HBV) co-infection ($n = 167$), and individuals included in other treatment protocols ($n = 18$). Thus, 447 patients were included in the study. The study protocol was approved by the Ethical Committee of our Institution in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and the Spanish Health Ministry. All patients gave written informed consent before entering the study.

Clinical variables and antiviral treatment

The baseline characteristics of the patients, HCV-genotype, viral load, and antiviral treatment doses were prospectively collected using the clinical history and electronic medical records. Laboratory tests were scheduled at baseline and at weeks 4, 8, 12, 24, and 48 for genotypes 1 and 4. Biopsies were obtained percutaneously with a 14-gauge Tru-Cut needle before antiviral treatment. Liver fibrosis was scored by a single expert pathologist blinded to the clinical data according to the METAVIR scoring system [9].

Antiviral treatment consisted of PegIFN alfa-2a (Pegasys; Roche, Basel, Switzerland) 180 $\mu\text{g}/\text{week}$ in combination with oral ribavirin (Copegus 200 mg tablets; Roche) based on the HCV-genotype and body weight according to the manufacturer's instructions. HCV-RNA was determined by quantitative PCR (COBAS AmpliCor HCV Monitor, version 2.0; limit of quantitation, 600 IU/ml) at baseline and weeks 12, 24, 48, and 72 and by a qualitative test (COBAS AmpliCor HCV Test, version 2.0; limit of detection, 50 IU/ml) at baseline and week 12. SVR was considered as an undetectable HCV viral load 24 weeks after the end of treatment. Treatment was discontinued in patients without virological response, defined as detectable HCV-RNA at week 24 or a decline from baseline of HCV viral load below $2 \log_{10}$ at week 12, and they were considered non-responders (NR). Patients without SVR were also considered NR.

Control group and multidisciplinary support programme (MSP)

In 2003, patients in the control group were treated following the manufacturer's instructions in the summary of product characteristics (SMPC) of PegIFN alfa-2a and RBV. Since 2004, patients received antiviral treatment according to the current guidelines [10]. Patients were followed by two hepatologists and one nurse (10 hours/week). The visits to evaluate laboratory tests and adverse events were scheduled at baseline and weeks 4, 12, 24 (genotype 2 or 3), and 48 (genotype 1 or 4) during treatment and 24 weeks after treatment completion. The RBV dose was adjusted according to haemoglobin (Hb) levels (800 mg/day if Hb $<10 \text{ mg}/\text{dl}$ and discontinued if $<8.5 \text{ mg}/\text{dl}$). The PegIFN dose was modified according to the absolute neutrophil count (ANC) and platelet count (90 $\mu\text{g}/\text{week}$ if ANC $<750 \text{ cells}/\text{mm}^3$ and/or platelet count $<50,000 \text{ cells}/\text{mm}^3$ and discontinued if the ANC was $<500 \text{ cells}/\text{mm}^3$ and/or the platelet count was $<30,000 \text{ cells}/\text{mm}^3$). The use of erythropoietin (EPO) as epoetin alfa was considered in patients with Hb $<10 \text{ mg}/\text{dl}$ and those with symptomatic anaemia or cardiovascular risk when Hb levels decreased $>2 \text{ mg}/\text{dl}$ from the baseline values. The use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as filgrastim was considered in patients with ANC $<500 \text{ cells}/\text{mm}^3$.

In order to increase the adherence and efficacy of antiviral treatment, we performed an MSP, the design of which was based on a previously published treatment experience in HIV infected patients [11]. The MSP included two hepatologists (40 hours/week), two nurses (40 hours/week), a pharmacist (20 hours/week), a psychologist (20 hours/week), an administrative assistant (20 hours/week), and a psychiatrist (when necessary). The nurses and

hepatologists provided complete and standardized information regarding CHC (epidemiology, natural history, diagnosis and follow-up) and the antiviral treatment (type of drugs, doses, administration, adverse effects) in each patient. The pharmacist reinforced the medication instructions and promoted adherence to treatment. Patients were followed by the members of the MSP at baseline and weeks 2, 4, 12, 24, and 48 during treatment and 24 weeks after treatment completion. Moreover, an open flexible programme was followed with the appointment calendar during treatment. For detection and quantification of psychiatric disorders, the patients completed the PHQ (Patients Health Questionnaire) [12] and HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [13] questionnaires at baseline and weeks 4, 12, and 24 of treatment. A visit to the psychiatrist was scheduled when the PHQ detected a significant psychiatric disturbance at treatment initiation. Dose modifications of PegIFN alfa-2a and RBV were performed in a stepwise manner. The dose of RBV was decreased with decrements of 200 mg/day in patients with an Hb level $<10 \text{ mg}/\text{dl}$, in those with cardiovascular events, and in patients with symptomatic anaemia or cardiovascular risks when the Hb level decreased $>2 \text{ mg}/\text{dl}$ from baseline. Epoetin alfa 40,000 IU/week was considered if the RBV dose became $<80\%$ of prescribed and when patients developed symptomatic anaemia or Hb levels $<10 \text{ mg}/\text{dl}$. The weekly dose of PegIFN alfa-2a was decreased with decrements of 45 $\mu\text{g}/\text{week}$ in patients with severe neutropenia (ANC $<500 \text{ cells}/\text{mm}^3$) or severe thrombocytopenia (platelet count $<30,000/\text{mm}^3$). The administration of filgrastim 300 $\mu\text{g}/\text{week}$ was considered in patients with severe neutropenia and/or cirrhosis. If the adverse event was resolved or improved, the initial dosing levels were reinstated. Adherence to antiviral treatment was assessed by the pharmacist as a percentage using a daily questionnaire related to the number of pills (RBV) and injections (PegIFN). The MSP group met weekly to evaluate the degree of motivation and adherence.

Study design and end points

This is a non-randomised controlled study to evaluate the efficacy and cost-effectiveness of an MSP based on the performance of antiviral treatment in patients with CHC. The study was planned as a longitudinal analysis using historical control patients treated immediately preceding the implementation of the MSP and was registered in <http://clinicaltrials.gov> (NCT01850745). The patients were divided into three groups according to the follow-up: control group including patients receiving treatment from 2003 to 2004 with a standard follow-up, the MSP group involving patients included from 2005 to 2006 in a multidisciplinary programme, and the MSP-validation group including patients from 2007 to 2009 to validate the efficacy of the MSP.

The primary efficacy end point was to evaluate the degree of adherence to antiviral treatment according to the different groups. The pharmacist reinforced the medication instructions, recorded the drug doses in an electronic database and promoted adherence to treatment by a questionnaire. Non-adherent patients were defined as those receiving less than 80% of each drug during less than 80% of the duration of treatment. Discontinuation of treatment in NR was not considered as study withdrawal. Non-adherence was classified according to the patient decision, adverse events or non-related to antiviral treatment. Those who did not attend the controls (without HCV-RNA) were considered non-adherent by patient decision. SVR was considered as a secondary efficacy end point. A cost-effectiveness analysis was performed to evaluate the efficiency of the MSP group compared to the control group.

Statistical analysis and cost-effectiveness analysis

The sample size was estimated based on previous published data considering the adherence to antiviral treatment between 79% and 91% [4]; 141 subjects were necessary in each group (control and MSP/MSP-validation) to find significant differences with an alpha risk of 0.05, a beta risk of 0.2, and a drop-out rate of 5% in a two-sided Fisher's exact test. Quantitative variables were expressed as means and standard errors (SE). Differences between quantitative variables were analysed with non-parametric (Mann-Whitney) and parametric tests (Student's t). Differences between qualitative variables were calculated with the Fisher's exact test. Multivariate analysis was performed using a forward stepwise logistic regression model to determine the independent predictors of SVR. Covariates influencing the outcome of the univariate analysis ($p < 0.1$) were included in the regression analysis. A two-sided p -value of less than 0.05 was considered statistically significant.

The cost-effectiveness analysis was performed using a Markov model for a lifetime horizon with seven health states (SVR, chronic hepatitis C, compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis, liver transplantation, hepatocellular carcinoma and death) (Fig. 1) and from the perspective of the Spanish National Health System considering only direct healthcare costs. We assumed that liver

Research Article

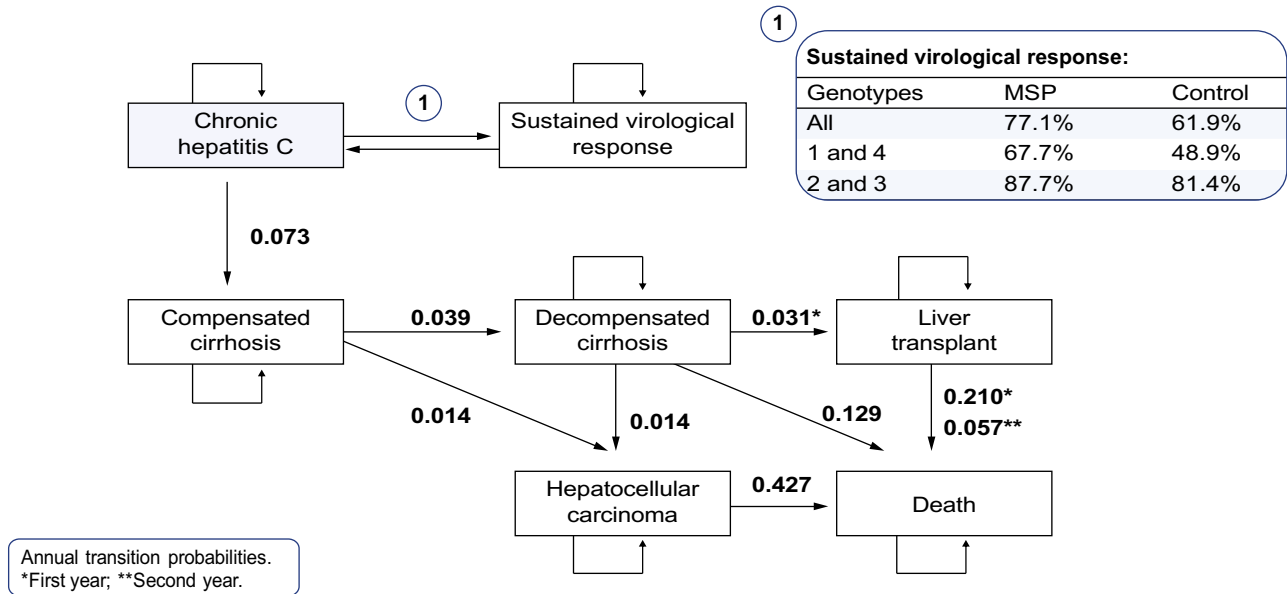


Fig. 1. Markov model for a lifetime horizon with seven health states. This model included annual transition probabilities of seven health states (SVR, chronic hepatitis C, compensated cirrhosis, decompensated cirrhosis, liver transplantation, hepatocellular carcinoma and death) and the rate of SVR for different genotypes in the different follow-up groups.

disease does not progress in the state of SVR [14–16]. The transition probabilities between health states and utilities were obtained from the literature [17,18]. We used the quality-adjusted life year (QALY) as the main measure of effectiveness. Unit costs of health resources considering drugs, complications of long-term illness and time spent by health professionals were calculated in Euros [€] of 2010 from a database (<https://botplusweb.portalfarma.com/>) and Spanish studies [19–21]. An annual discount of 3.5% was applied to costs and outcomes. The cost-effectiveness analysis was performed in genotypes 1 or 4, genotypes 2 or 3, and all genotypes. We performed a sensitive analysis for 95% of the dose of drug treatments. We calculated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between the two follow-up strategies (MSP vs. control).

Sample size was calculated with the use of MedCalc v9.6.2.0 (MedCalc Software bvba, Belgium) and the remaining statistical analyses were performed using the SPSS software package (version 19.0; SPSS Inc, Chicago, IL). Markov model creation and cost-effectiveness analyses were made using Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA).

Results

Patient and baseline characteristics

From January 2002 to January 2009, we included 447 patients receiving PegIFN alpha-2a plus RBV. Four hundred and six (90.8%) patients underwent liver biopsy before antiviral treatment and *IL-28B* genotype analysis (rs12979860) was retrospectively available in 358 (80.8%). The baseline characteristics of the patients included in the MSP, MSP-validation, and control groups are summarized in Table 1. We did not find significant differences in relation to demographic characteristics, HCV genotype infection, CC genotype of *IL28B* or liver fibrosis stage. However, those included in the control group had a lower body weight, lower HCV-RNA, and higher alanine aminotransferase (ALT) levels. Among the patients with genotype 1, the MSP group had a higher proportion of patients with a body weight >75 kg (48.9%) and HCV-RNA >800 × 10³ IU/ml (75.5%) compared to controls (33.89%, *p* = 0.03 and 58.4%, *p* = 0.009, respectively).

MSP efficacy: adherence and SVR of antiviral treatment

Adherence to antiviral treatment was significantly higher in the patients included in the MSP (94.7%) and MSP-validation (91.7%) groups compared to controls (78.9%) (*p* < 0.001 in both) (Table 2). We did not find differences between the MSP and MSP-validation groups. The rate of patients with doses of PegIFN and RBV >80% was significantly higher in the MSP (94.7% and 94.7%) and MSP-validation groups (91.8% and 92.9%) compared to the control group (82.3% and 83%) (*p* < 0.01 in all cases). Withdrawal of treatment and dose reduction were observed in 33 and 19 patients, respectively. The main reasons for a dose reduction were adverse haematological effects (anaemia, *n* = 15 or thrombocytopenia, *n* = 7) and psychiatric events (*n* = 6). Among the patients with genotype 1, the adherence was significantly higher in the MSP (93.1%) and MSP-validation (90.1%) groups compared to controls (67.5%) (*p* < 0.001 in both).

The rates of end of treatment (EOT) response and SVR were higher in the MSP (89.3% and 77.1%) and MSP-validation groups (88.2% and 74.6%) compared to controls (79.6% and 61.9%) (*p* < 0.05 in all cases) (Fig. 2). Among the patients with HCV-genotype 1, the results were similar. However, the differences did not reach statistical significance in patients with genotype 2 or 3. We performed multivariate analysis to identify the independent predictors of SVR (Fig. 3). The MSP group was the main predictive factor of SVR in patients with genotype 1. For genotypes 2 and 3, the differences were not significant and SVR was greater than 80% in the MSP groups as in controls.

Safety: haematological and psychiatric adverse events

The severity of adverse haematological events and the use of haematopoietic growth factors are summarized in Table 3. Anaemia (Hb level <10 mg/dl) developed in 56 patients (12.5%) during antiviral treatment with no differences among

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

	MSP (n = 131)	Control (n = 147)	p_1	MSP-validation (n = 169)	p_2	p_3
Mean age, yr (\pm SD)	42 \pm 1	43 \pm 1	n.s.	42 \pm 1	n.s.	n.s.
Male sex, n (%)	85 (64.9)	99 (67.3)	n.s.	124 (73.4)	n.s.	n.s.
Body weight						
Mean, kg (\pm SD)	74 \pm 1	70 \pm 1	0.03	75 \pm 1	0.001	n.s.
\geq 75 kg, n (%)	60 (45.8)	47 (31.9)	0.02	81 (47.9)	0.04	n.s.
Intravenous drug users, n (%)	38 (29)	28 (19.1)	0.01	43 (25.4)	n.s.	n.s.
Serum HCV-RNA level						
Mean, log ₁₀ IU/ml (\pm SD)	6.1 \pm 0.1	6.1 \pm 0.1	n.s.	6.3 \pm 0.1	0.001	0.03
>800,000 IU/ml, n (%)	89 (67.9)	86 (58.5)	0.1	125 (74)	0.004	n.s.
HCV genotype, n (%)						
1	58 (44.3)	77 (52.4)	n.s.	81 (47.9)	n.s.	n.s.
2/3	65 (49.6)	59 (40.1)	n.s.	72 (42.6)	n.s.	n.s.
4	8 (6.1)	11 (7.5)	n.s.	16 (9.5)	n.s.	n.s.
Metavir (F3/4)*, n (%)	13 (11)	20 (14.3)	n.s.	19 (12.8)	n.s.	n.s.
ALT >1.5x ULN, n (%)	94 (73.4)	123 (84.3)	0.02	122 (74.4)	0.02	n.s.
<i>IL28B</i> (rs12979860) CC#, n (%)	42/97 (43.3)	45/102 (44.1)	n.s.	70/159 (44)	n.s.	n.s.

MSP, multidisciplinary support program; SD, standard deviation; HCV, hepatitis C virus; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper normal limit; n.s., not significant.

* Liver biopsy available in 406 (90.8%) patients.

p_1 , differences comparing the MSP and control groups; p_2 , differences comparing the MSP-validation and control groups; p_3 , differences comparing the MSP and MSP-validation groups.

IL28B (rs12979860) was evaluated in 358 (80.8%) patients: 97 (74%) of the MSP group, 102 (69.3%) controls, and 159 (94.1%) of the MSP-validation group, respectively.

Table 2. Adherence to antiviral treatment.

	MSP (n = 131)	Control (n = 147)	p_1	MSP-validation (n = 169)	p_2
Adherence to treatment (80/80/80)					
All patients	124 (94.7)	116 (78.9)	0.0001	155 (91.7)	0.001
Genotype 1a/b	54/58 (93.1)	52/77 (67.5)	0.0003	73/81 (90.1)	0.0005
Genotype 2/3	63/65 (96.9)	55/59 (93.2)	n.s.	66/72 (91.7)	n.s.
Genotype 4	7/8 (87.5)	9/11 (81.8)	n.s.	16/16 (100)	0.07
PegIFN dose*					
100%	124 (94.7)	119 (80.9)		130 (76.9)	
80-99%	0	2 (1.4)		25 (14.8)	
<80%	7 (5.3)	26 (17.7)	0.002	14 (8.2)	0.0001
RBV dose*					
100%	120 (91.6)	108 (73.5)		127 (75.1)	
80-99%	4 (3.1)	14 (9.5)		30 (17.7)	
<80%	7 (5.3)	25 (17)	<0.0001	12 (7.1)	0.007
Causes of non-adherence					
Patient decision	3 (2.3)	5 (3.4)	n.s.	6 (3.6)	n.s.
Adverse events					
Haematological	0	17 (11.6)	0.0001	6 (3.6)	0.006
Anaemia	0	11 (7.5)	0.001	4 (2.4)	0.03
Neutropenia	0	1 (0.7)	n.s.	0	n.s.
Thrombocytopenia	0	5 (3.4)	0.03	2 (1.2)	n.s.
Psychiatric	2 (1.5)	3 (2)	n.s.	1 (0.6)	n.s.
Thyroid disease	0 (0)	3 (2)	n.s.	0	n.s.
Not related to antiviral treatment	2 (1.5)	3 (2)	n.s.	1 (0.6)	n.s.

MSP, multidisciplinary support program.

* Percentage of total dose during antiviral treatment.

p_1 , differences comparing the MSP and control groups; p_2 , differences comparing the MSP-validation and control groups.

n.s., not significant.

Research Article

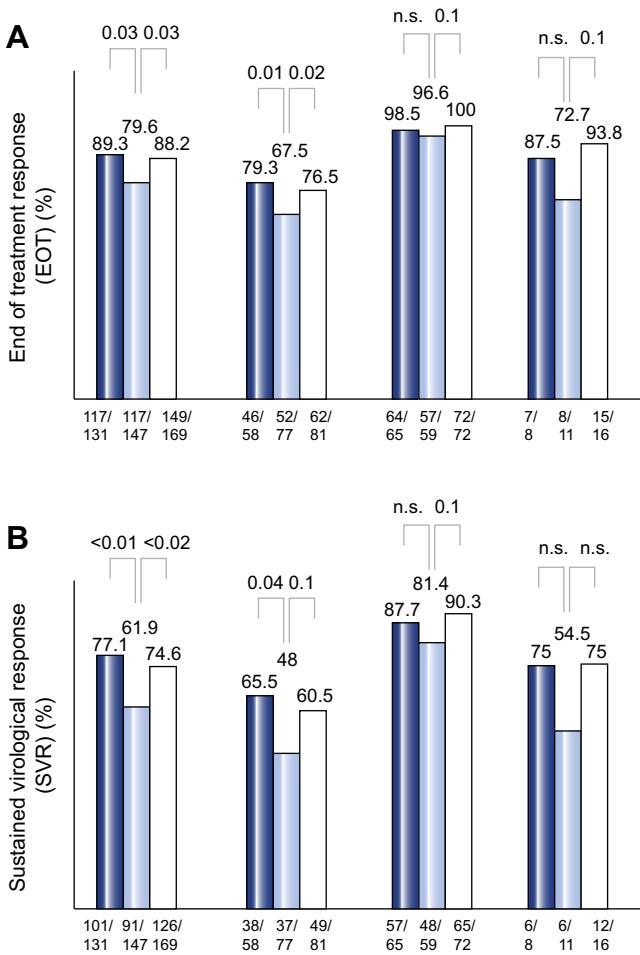


Fig. 2. Rates of end of treatment response (EOT) and sustained virological response (SVR). (A) Rates of EOT in the MSP, control, and MSP-validation groups according to HCV-genotype. (B) Rates of SVR according to HCV-genotype in the MSP, control, and MSP-validation groups. n.s., not significant.

groups. Among the patients with anaemia, 30 (53.6%) received a full dose of RBV, 22 (68.7%) followed by the MSP team and 8 (33.3%) in the control group ($p = 0.001$). In patients without anaemia ($n = 391$), Hb levels decreased ≥ 2 mg/dl in 208 patients out of 268 (77.6%) monitored by the MSP team and in 97 out of 123 (76%) controls ($p = \text{n.s.}$). However, the dose of RBV was $<80\%$ in 19 (6.3%) patients followed by the MSP team compared to 25 (17%) in the control group ($p = 0.001$). The use of EPO was higher in patients in the MSP groups ($n = 30$, 10%) compared to controls ($n = 6$, 4.1%) ($p < 0.05$). No patient required blood transfusion.

Neutropenia (ANC <1500 cells/ μl) developed in 210 patients (47%) during antiviral treatment (Table 3). The rate of patients with moderate-severe neutropenia was higher in controls ($n = 30$, 20.4%) compared to patients followed by the MSP team (25, 8.3%) ($p < 0.01$). Ten patients (3.3%) received G-CSF in the MSP groups. The complete dose of PegIFN remained stable in 254 patients (84.7%) in the MSP groups and in 119 (81.0%) of the controls ($p = \text{n.s.}$). However, the dose of PegIFN was $<80\%$ in 21 (7%) patients monitored by the MSP team compared to 26

(17.7%) in the control group ($p = 0.01$). No patient developed severe bacterial infection.

Thrombocytopenia (platelet count $<90,000$ cells/ μl) appeared in 74 patients (16.6%) during antiviral treatment, leading to a reduction in PegIFN doses $<80\%$ in 7 patients: 2 (0.7%) in the MSP groups and 5 (3.4%) in controls ($p = 0.03$). No patient showed signs of bleeding.

A medical history of psychiatric disorders was present in 73 patients (16.3%) before treatment initiation, most being included in the MSP groups (Table 4). However, the incidence of these disorders did not differ among the three groups during antiviral treatment. Anxiety (with or without depression) was the most common syndrome. In this group of patients, the incidence of psychiatric disorders at baseline and/or during treatment was higher ($n = 46$, 63%) than in patients without these disorders ($n = 96$, 25.7%) ($p < 0.001$). Among the patients with ($n = 15$) or developing depression ($n = 30$), 37 (12.3%) were followed by the MSP team and 8 (5.4%) were in the control group ($p = 0.03$). However, adherence was higher in patients with psychiatric disorders included in either MSP group ($n = 95$, 90.5%) compared to controls ($n = 28$, 75.7%) ($p = 0.02$).

Cost-effectiveness analysis

We performed a cost-effectiveness analysis of the patients included in the MSP ($n = 131$) and control ($n = 147$) groups. The cost per patient including the cost of drugs, health professionals, and long-term complications associated with disease progression was € 13,319 in the MSP group and € 16,184 in the controls. The MSP group achieved more QALYS (16.317) than controls (15.814) considering all HCV genotypes. Consequently, the MSP group was dominant (more effective and lower-cost) in all the genotypes compared to the conventional care (control group). The MSP group saved € 2,476 and increased 0.622 QALYS per patient in those with genotypes 1 or 4. In addition, patients in the MSP group with genotypes 2 or 3 saved € 1,417 and showed an increase of 0.208 in QALYS per patient. These results were stable for 95% of drug doses.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess the impact of a Multidisciplinary Support Programme (MSP) on adherence and efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. The study shows that the inclusion of patients in an MSP team is a cost-effective strategy compared to conventional programmes.

Studies reported in patients with HIV infection have demonstrated that the implementation of an MSP can help individualise treatment, managing side effects and identifying risk factors to achieve optimal adherence [22]. However, data are limited to specific populations such as drug addicts, alcoholic patients or those with psychiatric disorders without a control group in many cases [7,8,23]. The studies performed in clinical practice have reported a wide range of adherence rates, from 50% to 95% [24–26]. In contrast, our study showed a very high rate of adherence in patients followed by the MSP (94.7% in the MSP and 91.7% in the MSP-validation group) compared to controls (78.9%). The higher doses of antiviral treatment (RBV) and the longer duration of therapy were probably the main reasons for a higher efficiency

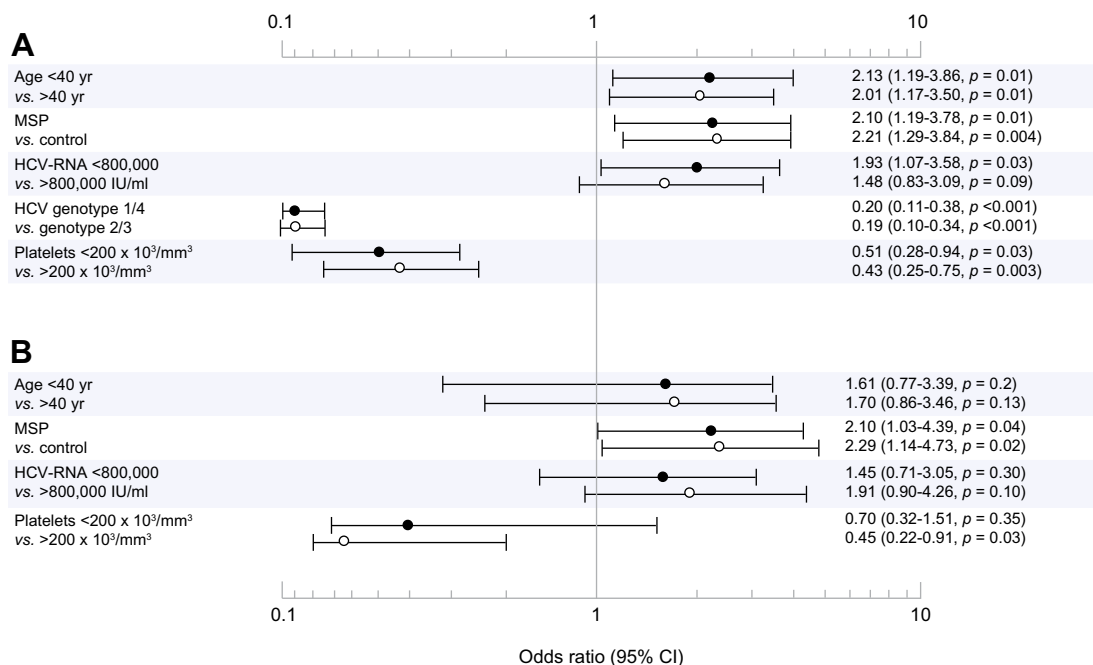


Fig. 3. Predictive factors of SVR on multivariate analysis. (A) Includes all the patients. (B) Includes patients with genotype 1. MSP and controls (black circles) or the MSP-validation and controls (white circles).

Table 3. Adverse haematological events and the grades of severity.

	MSP (n = 131)	Control (n = 147)	p_1	MSP-validation (n = 169)	p_2
Anaemia, Hb level ≤ 10 mg/dl, n (%)	14 (10.7)	24 (16.3)	n.s.	18 (10.7)	0.1
Grade 1 (mild) Hb levels 9.5-10 mg/dl, n (%)	7 (5.3)	12 (8.2)		8 (4.7)	
Grade 2 (moderate) Hb levels 8-9.4 mg/dl, n (%)	7 (5.3)	11 (7.5)		10 (5.9)	
Grade 3 (severe) Hb levels 6.5-7.9 mg/dl, n (%)	0	1 (0.7)		0	
Erythropoietin administration, n (%)	7 (5.3)	6 (4.1)		23 (13.6)	
Neutropenia, ANC <1500 cells/mm³, n (%)	57 (43.5)	73 (49.7)	n.s.	80 (47.3)	n.s.
Grade 1 (mild) ANC 1000-1500 cells/mm ³ , n (%)	47 (35.8)	43 (29.5)		65 (38.5)	
Grade 2 (moderate) ANC 750-999 cells/mm ³ , n (%)	9 (6.8)	23 (15.6)		5 (3)	
Grade 3 (severe) ANC 500-749 cells/mm ³ , n (%)	1 (0.8)	6 (4.1)		8 (4.7)	
Grade 4 (PLT) ANC <500/cells mm ³ , n (%)	0	1 (0.7)		2 (1.2)	
G-CSF administration, n (%)	0	0		10 (5.9)	
Thrombocytopenia, platelet count <90,000/mm³	20 (15.3)	23 (15.6)	n.s.	31 (18.3)	n.s.
Grade 1 (mild) platelets 75,000-90,000/mm ³ , n (%)	19 (14.5)	20 (13.6)		23 (13.6)	
Grade 2 (moderate) platelets 50,000-74,999/mm ³ , n (%)	6 (4.6)	12 (8.2)		17 (10.1)	
Grade 3 (severe) platelets 20,000-49,000/mm ³ , n (%)	2 (1.5)	3 (2)		4 (2.4)	

MSP, multi-disciplinary support program; Hb, hemoglobin; ANC, absolute neutrophil count; PLT, potentially life threatening; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; n.s., not significant.

p_1 , differences comparing the MSP and control groups; p_2 , differences comparing the MSP-validation and control groups.

of the MSP team in patients with genotype 1. The multivariate analysis showed that the increased adherence in the MSP group was independently associated with a higher efficacy of antiviral treatment compared with controls. Among the patients included in the MSP groups, 75.7% achieved SVR compared to 61.9% of the controls. Our study showed higher rates of SVR in patients with genotype 1 (62.6%) followed by an MSP compared to published

clinical trials [27,28] and slightly lower than those reported using boceprevir (68%) or telaprevir (75%) [29,30]. MSP was the main predictive factor of SVR in patients with genotype 1, increasing the probability of SVR more than liver fibrosis stage or baseline viral load. For genotypes 2 and 3, the differences in adherence and efficacy between the MSP and controls were not significant. This was probably justified by the use of a lower dose of RBV

Research Article

Table 4. Psychiatric disorders.

	MSP (n = 131)	Control (n = 147)	p_1	MSP-validation (n = 169)	p_2
Previous psychiatric disorders, n (%)	22 (16.8)	23 (15.6)	n.s.	28 (16.7)	n.s.
Baseline psychiatric disorders, n (%)	18 (13.7)	8 (5.4)	0.02	23 (13.6)	0.02
Major depression	0	0		0	
Major or minor depression	5 (3.8)	2 (1.4)		8 (4.7)	
Anxiety (with or without any depression)	13 (9.9)	6 (4.1)		13 (7.7)	
Psychosis	0	0		2 (1.2)	
New psychiatric disorders during antiviral treatment, n (%)	37 (28.2)	29 (19.8)	0.09	27 (16)	n.s.
Major depression	2 (1.5)	3 (2)		1 (0.6)	
Major or minor depression	11 (8.4)	3 (2)		10 (5.9)	
Anxiety (with or without any depression)	25 (19.1)	24 (16.3)		17 (10.1)	
Psychosis	1 (0.8)	2 (1.4)		0	
All psychiatric disorders (at baseline or during treatment), n (%)	55 (42)	37 (25.2)	0.002	50 (29.6)	n.s.
Adherence to antiviral treatment	50/55 (90.1)	28/37 (75.7)	0.05	45/50 (90)	0.07
Psychiatric treatment, n (%)	52 (39.7)	36 (24.5)	0.007	50 (29.6)	n.s.
Antidepressants	17 (13)	5 (3.4)		15 (8.9)	
Anxiolytics	22 (16.8)	21 (14.3)		20 (11.8)	
Antidepressants with anxiolytics	12 (9.2)	8 (5.4)		13 (7.8)	
Antipsychotics	1 (0.8)	2 (1.4)		2 (1.2)	

MSP, multidisciplinary support programme; n.s., not significant.

p_1 , differences comparing the MSP and control groups; p_2 , differences comparing the MSP-validation and control groups.

and shorter treatment duration which resulted in a lower incidence of serious adverse events over a shorter period of time, making it more difficult to find significant differences between MSP and controls. However, SVR in patients with genotypes 2 and 3 was greater than 80% similar to that described in previous clinical trials [31]. Among patients with genotype 4, the difference was not statistically significant probably due to the small number of patients included.

An open flexible appointment calendar was created in the MSP group to identify, quantify, and treat serious adverse events. Adverse effects were the main cause of non-adherence and the rates of patients with anaemia, neutropenia, thrombocytopenia, and psychiatric disorders were similar to those described in other studies [27,28,31] and the effect of RBV dose adjustment on treatment response [32] and quality of life [33] was consistent with previously published data. However, only 1% of the patients followed by the MSP with psychiatric disorders at baseline or during treatment (35%) was non-adherent. Several studies have demonstrated that a multidisciplinary approach focused on the detection and treatment of prodrome can prevent the appearance of major depression associated with interferon [23,34]. In our study, the inclusion of a psychologist and a psychiatrist allowed early detection and effective management of the psychiatric disorders. For these reasons, we believe that both information about the importance of good compliance and strict monitoring by a multidisciplinary support team during antiviral treatment were the main factors influencing adherence and SVR.

Our study has important limitations. On the one hand, the lack of randomisation of the MSP and the use of historical control patients could influence the achievement of better results in the MSP group compared to controls due to the experience of the team. However, the fact that some of the professionals included in the MSP changed throughout the study reduced the

effect of the proficiency. Moreover, the inclusion of a validation group would minimise this limitation. Furthermore, the additional measures to improve the adherence of antiviral treatment in the MSP group established a better monitoring of the patients during the follow-up and we did not consider it appropriate to perform randomisation for ethical reasons. The adherence and efficacy obtained in the control group are coherent with previously published results using PegIFN plus ribavirin [27,28,31]. On the other hand, although the Markov model has been widely used to analyse the cost-effectiveness of new treatments, it has some limitations such as the use of constant rate of transitions between the stages of CHC and the assumption that liver disease does not progress in SVR [14–16]. However, pharmacoeconomic evaluation demonstrated that the MSP group presented more QALYs than controls considering all the HCV genotypes suggesting that the costs associated with the larger group of medical staff in the MSP were outweighed by the clinical benefits provided by the multidisciplinary team intervention. Consequently, the MSP was more efficient and less expensive (dominant) in all the genotypes compared to conventional care.

Recently, protease inhibitors such as BOC and TVR have been approved as the new standard of care in patients with genotype 1 [29,30]. However, their higher efficacy is accompanied by more frequent and serious adverse events, higher risk of pharmacological interactions and crossed resistances, making it essential to evaluate this complexity by multidisciplinary programmes. In contrast, the standard therapy with PegIFN and RBV achieves a high SVR rate in C/C naive patients without advanced fibrosis and the addition of DAA shows little increment in SVR (>80% in both cases), remaining a good strategy [2].

In conclusion, an MSP in CHC improves patient compliance and increases the efficiency of PegIFN alfa-2a and RBV compared to the conventional approach and is also a cost-effective strategy.

Thus, close cooperation among the different professionals involved in the care of patients with CHC can ensure optimal treatment performance, achieving SVR as the main goal.

Financial support

This study has been supported in part by grants from the "Instituto de Salud Carlos III" (PSIGEN-VHC Study: FIS-E08/00268, Dr. Martín-Santos and Dr. Solà) and Roche Farma Spain.

Conflict of interest

Solà R reports receiving consulting fees from Roche Pharma, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Roche/Genentech, Tibotec, Jansen, lecture fees from Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Roche/Genentech, Jansen, and grant support from Gilead Sciences, Roche/Genentech and Schering-Plough/Merck; Carrion JA reports receiving lecture fees from Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Roche/Genentech and Jansen.

Acknowledgements

For the great assistance and cooperation in conducting this study to Diego Lázaro, Joan Camuñas, Eduard Clot, Olatz Urbina, Josep Tuñi, Albert Goday from Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and Rubio-Terrés C. from Health Value, Madrid, Spain.

References

- [1] Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469–477.
- [2] Thompson AJ, McHutchison JG. Will IL28B polymorphism remain relevant in the era of direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus? *Hepatology* 2012;56:373–381.
- [3] Lai M, Afdhal NH. Clinical utility of interleukin-28B testing in patients with genotype 1. *Hepatology* 2012;56:367–372.
- [4] Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, Navines R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:257–265.
- [5] Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Forns X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128–1138.
- [6] Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S23–S27.
- [7] Curcio F, Di Martino F, Capraro C, Angelucci F, Bulla F, Caprio N, et al. Together ... to take care: multidisciplinary management of hepatitis C virus treatment in randomly selected drug users with chronic hepatitis. *J Addict Med* 2010;4:223–232.
- [8] Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.
- [9] Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–293.
- [10] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–1171.
- [11] Sherer R, Stieglitz K, Narra J, Jasek J, Green L, Moore B, et al. HIV multidisciplinary teams work: support services improve access to and retention in HIV primary care. *AIDS Care* 2002;14:S31–S44.
- [12] Navines R, Castellvi P, Moreno-Espana J, Gimenez D, Udina M, Canizares S, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord* 2012;138:343–351.
- [13] Golden J, Conroy RM, O'Dwyer AM. Reliability and validity of the hospital anxiety and depression scale and the beck depression inventory (Full and FastScreen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007;100:265–269.
- [14] Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069–2076.
- [15] Velosa J, Serejo F, Marinho R, Nunes J, Gloria H. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1853–1861.
- [16] Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshoj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36–42.
- [17] Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evans RW, et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:866–874.
- [18] Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22:257–265.
- [19] Buti M, Casado MA, Esteban R. Evaluating the cost of sustained virologic response in naive chronic hepatitis C patients treated a la carte. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:705–716.
- [20] Pereira A. Health and economic consequences of HCV lookback. *Transfusion* 2001;41:832–839.
- [21] San Miguel R, Mar J, Cabases JM, Guillen-Grima F, Buti M. Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:765–773.
- [22] Frick P, Tapia K, Grant P, Novotny M, Kerzee J. The effect of a multidisciplinary program on HAART adherence. *AIDS Patient Care STDs* 2006;20:511–524.
- [23] Neri S, Bertino G, Petralia A, Giancarlo C, Rizzotto A, Calvagno GS, et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e210–e217.
- [24] Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516–524.
- [25] Weiss JJ, Bhatti L, Dieterich DT, Edlin BR, Fishbein DA, Goetz MB, et al. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:289–293.
- [26] Lo Re 3rd V, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, et al. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:353–360.
- [27] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–593.
- [28] Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [29] Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206.
- [30] 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;364:2405–2416.
- [31] Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzalez FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [32] Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:88–93.
- [33] Thevenot T, Cadranet JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.
- [34] Knott A, Dieperink E, Willenbring ML, Heit S, Durfee JM, Wingert M, et al. Integrated psychiatric/medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2254–2262.

MANUSCRITO 2

“Drug-drug interactions of telaprevir and boceprevir in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients can modify the adherence”

Elena González-Colominas, Teresa Broquetas, Alexandra Retamero, Montserrat García-Retortillo, Nuria Cañete, Susanna Coll, Rosa Pellicer, Maria Dolors Giménez, Beatriz Cabrero, Felipe Bory, Hernando Knobel, Esther Salas, Ricard Solà, Jose Antonio Carrión. *Liver Int* 2015; 35:1557-1565

VIRAL HEPATITIS

Drug–drug interactions of telaprevir and boceprevir in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients can modify the adherence

Elena González-Colominas¹, Teresa Broquetas^{2,3}, Alexandra Retamero¹, Montserrat García-Retortillo^{2,3}, Nuria Cañete^{2,3}, Susanna Coll^{2,3}, Rosa Pellicer¹, Maria D. Giménez^{2,3}, Beatriz Cabrero^{2,3}, Felipe Bory², Hernando Knobel^{3,4}, Esther Salas¹, Ricard Solà^{2,3} and José A. Carrión^{2,3}

1 Pharmacy Department, Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

2 Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

3 IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

4 Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

Keywords

adherence – drug interactions – HCV – HIV

Abbreviations

ANC, absolute neutrophil count; ART, antiretroviral treatment; ATC, anatomical therapeutic chemical; ATV, atazanavir; BOC, boceprevir; CHC, chronic hepatitis C; DAA, direct acting antiviral; DDIs, drug–drug interactions; DT, double therapy; EFV, efavirenz; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; MSP, multidisciplinary support programme; NVP, nevirapine; PegIFN, pegylated interferon; PI, protease inhibitor; RBV, ribavirin; SAE, serious adverse events; SVR, sustained virological response; TT, triple therapy; TVR, telaprevir.

Correspondence

Dr. José A. Carrión
Liver Section, Gastroenterology Department,
Hospital del Mar, 25-29 Passeig Marítim;
08003 Barcelona, Spain
Tel: +93 2483421
Fax: +93 2218644
e-mail: 95565@parcsalutmar.cat

Received 14 August 2014

Accepted 28 October 2014

DOI:10.1111/liv.12729

Liver Int. 2015; 35: 1557–1565

Hepatitis C virus (HCV) is a major cause of liver disease worldwide, having a significant morbidity and mortality (1). Antiviral treatment with double therapy (DT) including pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin (RBV) is associated with serious adverse events (SAEs) especially in patients with advanced HCV-cirrhosis. Since 2011, the addition of NS3/4A protease inhibitors (PI) such as telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC), in triple therapy (TT) has increased sustained virological response (SVR) in genotype-1 infected patients. Similar results have been

Abstract

Background & Aims: The first generation protease inhibitors, boceprevir (BOC) and telaprevir (TVR), are both CYP3A4 inhibitors, which predispose drug–drug interactions (DDIs). The aim of this study was to evaluate the prevalence of potential DDIs, the management of outpatient medication and its impact on adherence and efficacy to antiviral treatment in hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and human immunodeficiency virus (HIV)/HCV-coinfected patients receiving BOC and TVR. **Methods:** The usual medication starting with BOC or TVR was screened by the pharmacist of the multidisciplinary support programme (MSP) for potential DDIs. Recommendations were made to avoid significant DDIs, and changes in the baseline medication were recorded. Adherence to antiviral treatment was considered as 80/80/95% of total doses. Sustained virological response was assessed at week 12 (SVR12). **Results:** At least one potential DDI was found in 70 (64.8%) patients, 45 (54.2%) being HCV-monoinfected and 25 (100%) HIV/HCV-coinfected ($P < 0.01$). Baseline treatment modifications were required in 38 (35.2%) patients. Adherence and SVR12 were higher in patients without DDIs (86.8%) and (67.6%) compared to those with DDIs (62.8%) ($P = 0.021$) and (47.2%) ($P = 0.097$) respectively. **Conclusions:** More than half of the patients were at risk of presenting DDIs, leading to changes in the baseline medication in one-third of the patients. Drug interactions are frequent in patients with lower adherence.

described in human immunodeficiency virus (HIV)/HCV-coinfected patients (2–6). However, studies conducted in patients with compensated cirrhosis have shown that SAEs are frequent and often severe (7).

Boceprevir and TVR are substrates and inhibitors of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein predisposing drug–drug interactions (DDIs) and the risk of toxicity and changes in the therapeutic effect (8). Important DDIs have recently been described in HCV-infected and HIV/HCV-coinfected patients receiving first generation PIs (8, 9). Clinical guidelines for chronic hepatitis C

Key Points

- This study evaluates the prevalence and management of drug–drug interactions (DDIs) in hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and human immunodeficiency virus (HIV)/HCV-coinfected patients.
- More than half of the patients were at risk of presenting DDIs.
- Drug–drug interactions are frequent in patients with lower adherence.
- Evaluation of hepatitis C antiviral treatment by a multidisciplinary support team including a clinical pharmacist to avoid significant DDIs remains essential.

(CHC) treatment recommend the monitoring of DDIs in patients receiving PIs, especially in HCV/HIV-coinfected patients receiving antiretroviral treatment (ART) (10). In addition, international guidelines recommend that HCV treatment should be delivered within a multidisciplinary team with experience in HCV assessment and therapy.

Maasoumy *et al.* described 38% of DDIs evaluating outpatient medication in 49% of the patients receiving BOC or TVR studied (11). Moreover, our group has recently shown that MSP can improve patient compliance and increases the efficiency of antiviral treatment in CHC, being cost effective (12). However, studies evaluating drug interactions in HCV and HIV/HCV-coinfected patients are very scarce.

Therefore, the aim of our study was to evaluate the prevalence of potential DDIs, the management of outpatient medication and its impact on adherence and efficacy to antiviral treatment in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients receiving NS3/4A protease inhibitors and followed by a MSP.

Patients and methods**Patients**

From January 2012 to April 2014, we included HCV-genotype 1 infected patients with compensated CHC receiving antiviral therapy with BOC or TVR combined with PegIFN and RBV at the Liver Unit of the Parc de Salut Mar (PSMAR) Hospital.

Exclusion criteria were: treatment discontinuation during the lead-in phase with PegIFN/RBV, and inclusion in other treatment protocols. The protocol was approved by the Ethical Committee of our Institution (IMIM) in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to participate in this study.

Baseline pharmaceutical evaluation

Patients were followed by our MSP including two hepatologists, two nurses, a pharmacist, a psychologist, an

administrative assistant and a psychiatrist (12). Prior to starting HCV therapy, the clinical pharmacist was notified of any patient selected to receive treatment with PIs. The pharmacist collected information on current medication from the electronic medical history including primary care prescriptions. Before starting antiviral treatment, patients were interviewed by the pharmacist to confirm the treatment, detect the use of any complementary and alternative products and identify self-medication not reported previously. In cases of combination products, each individual substance was counted separately. Mixtures of vitamins or herbal remedies were counted as only one drug if they contained four or more ingredients. Ritonavir was not considered as a separate drug when prescribed as an HIV-PI booster. All concomitant drugs taken by patients were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (13).

The pharmacist screened the potential DDIs and registered the DDI category for each drug according to the University of Liverpool Database (14). Drugs were categorized into four groups according to the suspected severity of interactions with the PIs as: not recommended for co-administration with PIs (Category 1), possible interaction but manageable by dose adjustments and/or closer monitoring (Category 2), and no significant clinical interaction expected (Category 3). If the potential DDI was not found in the Liverpool database, the drugs were classified as 'Non DDI found' (Category 4).

Potential DDI recommendations

The MSP used a computerized medical record system with access to the patients' characteristics and notes on the clinical course. Information about DDIs was given in pharmacist clinical courses recommending no intervention, drug substitution, close monitoring or dose adjustment if necessary according to the University of Liverpool Database (14). Recommendations were summarized to change all Category 1 drugs, to monitor or for dose adjustment for Category 2 drugs, and no recommendation was made for Category 3 drugs. Importantly, three drugs classified in Category 2 were recommended not to be used with PIs-efavirenz (EFV) due to the high cost because of the need to increase the TVR dose, nevirapine (NVP) because of the lack of pharmacokinetic studies and CYP3A4 because of potential induction, and HIV-protease inhibitors. Atazanavir (ATV) was allowed for co-administration with close monitoring if it was co-administered with TVR (15, 16). For drugs in Category 4 no recommendation could be made. Additional information was obtained from labeling information, published studies or predicted on the basis of the metabolic pathway (16, 17). For herbal medicines, information was searched in the Natural Medicines Comprehensive Database (18). When the pharmacist could not exclude a DDI or when a drug

modification was required, the options of drug changing (if feasible alternatives were available) or temporary discontinuation (if possible) were discussed by the MSP. Changes in the drugs prescribed were made by hepatologists for HCV-monoinfected patients and the Infectious Disease specialists for HIV/HCV-coinfected patients.

Clinical variables and antiviral treatment

The baseline characteristics of the patients, demographic data (age, sex), IL28B genotype, HIV infection, HCV-genotype, viral load, prior response to antiviral treatment with PegIFN/RBV, and evaluation of liver fibrosis by transient elastography (TE) were prospectively collected using the clinical history and electronic medical records. Fibrosis stage was scored by a single expert pathologist blinded to the clinical data according to the METAVIR scoring system (19).

Patients were treated with TVR (750 mg t.i.d or 1125 mg b.i.d), pegIFN alfa-2a (180 µg/week) and RBV (dose adjusted by weight) or BOC (800 mg t.i.d), pegIFN alfa-2b (1.5 µg/kg/week) and RBV (dose adjusted by weight). The type of PI was selected at the discretion of the treating physician. Management of adverse effects and dose adjustments of pegIFN and RBV was performed according to that previously published (12).

Evaluation of potential DDIs and adherence during the follow-up

Outpatient visits in the Liver Section and Pharmacy Department were scheduled at baseline and at weeks 2, 4, 8, 12, 24, 36 and 48 after treatment initiation. Patients were evaluated during antiviral treatment dispensation and the pharmacist registered any changes in the baseline concomitant pharmacological treatment. When the MSP decided to stop the drug or to change the dose prescribed, the pharmacist classified this as 'Change/modified prescription' (stop, substitution or dose adjustment). If nothing was done or only follow-up/monitoring was considered sufficient, the drug was classified as 'No action done/only monitoring'.

The pharmacist reinforced the medication instructions and promoted adherence to antiviral treatment using a questionnaire. Any modification in baseline treatment was registered in the database. Adherence to antiviral treatment was assessed as a percentage using a daily questionnaire related to the number of pills (RBV, TVR/BOC) and injections (pegIFN).

Study design and definitions

We performed a clinical practice prospective study in HVC genotype 1-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients receiving BOC or TVR with pegIFN alfa-2a or alfa-2b and RBV. This study was planned as a

longitudinal analysis. The aim of our study was to evaluate the prevalence of potential DDIs and the management of outpatient medication. The secondary aim was to analyse the impact of potential DDIs on adherence and efficacy to antiviral treatment.

Different thresholds for BOC and TVR adherence (80%, 85%, 90% and 95%) were evaluated. Non-adherent patients were defined as those receiving less than 80% of pegIFN or RBV or less than 95% of TVR/BOC or during less than 80% of the duration of treatment (20). Discontinuation of treatment in non-responders was not considered as lack of adherence. Sustained virological response at week 12 (SVR12) was considered as an undetectable HCV-viral load 12 weeks after the end of treatment. Comorbidities were evaluated using Charlson index (21) and patients were categorized as 'significant' or 'non-significant' according to the median value. Number of drugs was assessed and patients were classified as 'polypharmacy' if they were taking more than the median.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as median (range) and qualitative variables as rates. Differences between qualitative variables were calculated with the Fisher's exact test and differences between quantitative were analysed with non-parametric (Mann-Whitney *U*-test). Univariate analysis of baseline variables was performed to identify differences between HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients, and the presence of DDIs, adherence and SVR12. Multivariate analysis was performed using a forward stepwise logistic regression model to determine the independent predictors of DDIs, adherence and SVR12. Covariates influencing the outcome of the univariate analysis ($P < 0.05$) were included in the regression analysis. For all analyses, a two-sided $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., version 21.0, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

Results

From May 2012 to April 2014, 142 patients starting treatment for HCV-genotype 1 infection with pegIFN plus RBV combined with TVR or BOC were evaluated for inclusion. We excluded 30 patients included in other study protocols and four patients that terminated treatment after the lead in phase. Thus, 108 patients were included in this study, 83 HCV-monoinfected and 25 HIV/HCV-coinfected patients.

The baseline characteristics of the patients included are summarized in Table 1. The median age was 53 (29–71) years, 72 (71%) were men; HCV-monoinfection was present in 83 (76.9%) and HIV/HCV-coinfection in 25 (23.1%). Median Charlson index was 1 (1–8) and 45 (41.7%) patients had a score ≥ 2 . Advanced liver fibrosis

(F3–4) was more frequent in HIV/HCV-coinfected patients (92%) compared to HCV-monoinfected (57.8%) ($P < 0.01$). Treatment with TVR was prescribed in 92 (85.2%) and 16 (14.8%) received BOC ($P < 0.01$). All HIV/HCV-coinfected patients were treated with TVR compared to 80.7% of HCV-monoinfected patients ($P = 0.020$).

Outpatient medication at baseline

The number of patients taking drugs at baseline, the mean number of drugs, and most prevalent concomitant drug categorized according to the ATC classification system are summarized in Table 1. Outpatient medication included 288 prescriptions of 98 different drugs and nine different complementary and alternative products. The median number of drugs (including alter-

native medicine) was 2 (0–11) per patient and 52 (48.1%) patients were taking more than two drugs at baseline (polypharmacy). HCV-monoinfected patients were on 169 drugs and HIV/HCV-coinfected 119. However, all HIV/HCV-coinfected patients ($n = 25$, 100%) were taking drugs at baseline compared to 63 (74.4%) of the HCV-monoinfected patients ($P = 0.003$).

The median number of drugs per patient was higher in HIV/HCV-coinfected (4 drugs/patient) compared to HCV-monoinfected patients (2 drugs/patient) ($P < 0.001$). Nevertheless, without considering ARV, no differences were found between groups, as 17 (68%) of HIV/HCV-coinfected patients were taking drugs other than ARV ($P = 0.608$) with a median of 2 drugs/patient.

The most frequent drug classes in HCV-monoinfected patients were blood glucose lowering agents ($n = 15$, 18.1%) and drugs for peptic ulcer disease ($n = 14$,

Table 1. Baseline characteristics of included patients ($n = 108$)

	HCV ($n = 83$)	HIV/HCV ($n = 25$)	<i>P</i> -value
Age (years), median (range)	53 (29–71)	51 (43–63)	0.349
Male, <i>n</i> (%)	58 (69.9%)	20 (80.0%)	0.322
Fibrosis stage (METAVIR) F3–F4, <i>n</i> (%)	48 (57.8%)	23 (92.0%)	0.002
IL28B genotype CC, <i>n</i> (%)	14 (16.9%)	6 (24.0%)	0.692
Charlson index ≥ 2 , <i>n</i> (%)	36 (43.4%)	9 (36%)	0.645
Genotype 1a, <i>n</i> (%)	20 (24.1%)	11 (44%)	0.077
Viral load (log ₁₀ IU), median (range)	6.2 (3.3–7.3)	6.3 (4.6–7.4)	1.000
Previous response, <i>n</i> (%)			
Naïve	22 (26.5%)	6 (24.0%)	0.663
Partial responders	6 (7.2%)	2 (8.0%)	
Relapsers	38 (45.8%)	9 (36.0%)	
Null responders	17 (20.5%)	8 (32.0%)	
Telaprevir, <i>n</i> (%)	67 (80.7%)	25 (100.0%)	0.020
Drugs at baseline			
Patients, <i>n</i> (%)	62 (74.4%)	25 (100.0%)	0.003
Number of drugs, median (range)	2 (0–8)	4 (2–11)	<0.001
Polypharmacy (≥ 3 drugs)	28 (33.7%)	24 (96%)	<0.001
Complementary and alternative products, <i>n</i> (%)	8 (9.6%)	2 (8.0%)	1.000
Drugs at baseline (ATC group), <i>n</i> (%)			
J05A Direct acting antivirals:	0 (0.0%)	25 (100.0%)	<0.001
Protease inhibitors		15 (60%)	
NNRTIs		14 (56%)	
NRTIs		18 (72%)	
Integrase inhibitors		4 (16%)	
Maraviroc		1 (4%)	
A10B Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	15 (18.1%)	2 (8.0%)	0.349
A02B Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux	14 (16.9%)	3 (12.0%)	0.757
N06A Antidepressants	12 (14.5%)	4 (16.0%)	1.000
N05B Anxiolytics	10 (12.0%)	6 (24.0%)	0.126
C09A ACE inhibitors, plain	11 (13.3%)	2 (8.0%)	0.728
N03A Antiepileptics	5 (6.0%)	5 (20.0%)	0.049
C03A Low-ceiling diuretics, thiazides	11 (13.3%)	0 (0.0%)	0.065
C10A Lipid modifying agents, plain	5 (6.0%)	4 (16.0%)	0.207
N05C Hypnotics and sedatives	5 (6.0%)	5 (20.0%)	0.049
C07A Beta blocking agents	9 (10.8%)	0 (0.0%)	0.114
N07B Drugs used in addictive disorders	4 (4.8%)	5 (20.0%)	0.030
N05A Antipsychotics	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0.588
C09C Angiotensin II antagonists, plain	4 (4.8%)	0 (0.0%)	0.571

DAA, Direct acting antiviral; ATC, "Anatomical Therapeutic Chemical" classification system; NNRTIs, Non-nucleoside retro-transcriptase inhibitors; NRTIs, Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

16.9% of patients). In contrast, all HIV/HCV-coinfected patients were taking ARV at baseline, and more anti-epileptics (clonazepam), hypnotics or sedatives, and more drugs used in addictive disorders (methadone) compared to HCV-infected patients ($P < 0.05$ in all cases) (Table 1).

Detection and evaluation of potential DDIs

The potential DDI category for each drug according to the University of Liverpool Database (14), and the number of drugs in each category for HCV and HIV/HCV patients are represented in Fig. 1A and B. The drugs most frequently suspected of causing significant DDIs (categories 1 and 2) with TVR or BOC are listed in Table 2. At least one potential DDI was found in 70 (64.8%) patients, 45 (55.2%) HCV-monoinfected and 25 (100%) HIV/HCV-coinfected ($P < 0.01$). No differences were found between DDIs

in HCV-monoinfected patients taking BOC (50%) or TVR (55.2%), ($P = 0.784$).

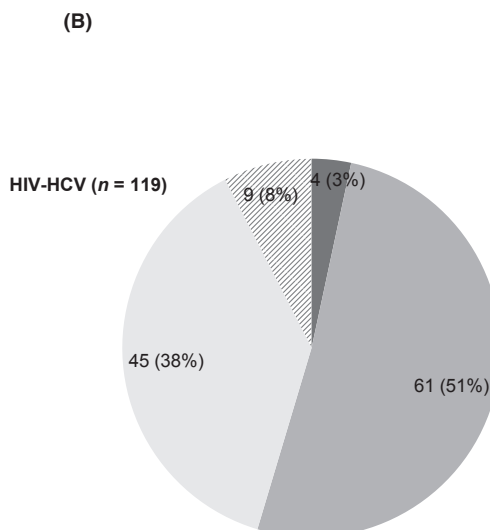
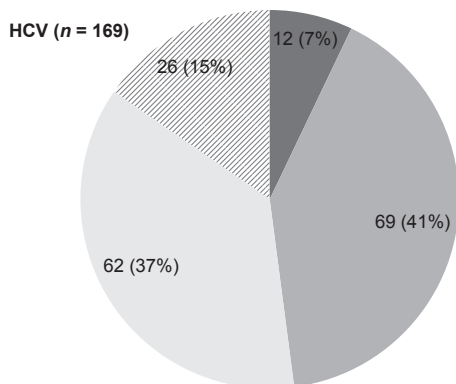
Among category 1, the most common drugs involved in DDIs were statins. A recommendation of change was made in 16 (19.3%) HCV-monoinfected patients, with monitoring or dose adjustment being recommended for 73 drugs. In contrast, the recommendation of a drug change was made in 22 (88%) ($P < 0.01$) HIV/HCV-coinfected patients, with monitoring or dose adjustment in 37 drugs (Fig. 1C, 1D).

DDI management at baseline and during follow-up

Treatment modifications prior to TT initiation were considered in 38 (35.2%) patients, 16 (18.1%) HCV-monoinfected and 22 (88%) HIV/HCV-coinfected patients ($P < 0.01$).

Drug modifications involved 49 (17%) drugs, 17 (10.1%) in HCV-monoinfected and 32 (26.9%) in HIV/

- (A) ■ **Category 1:** Co-administration with PIs is not recommended.
- **Category 2:** Possible Interaction but manageable.
- **Category 3:** Significant clinical interaction is not expected.
- ▨ **Category 4:** DDIs not found.



- (C) ■ **Change** ■ **Monitoring/dose adjustment** □ **No recommendation**

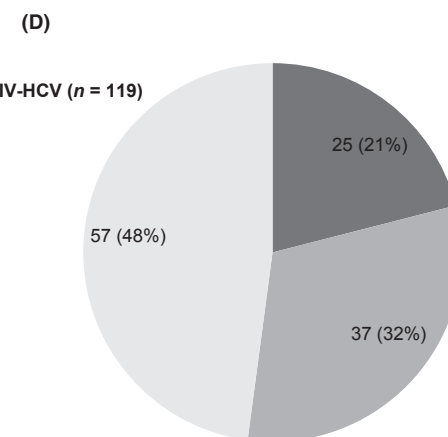
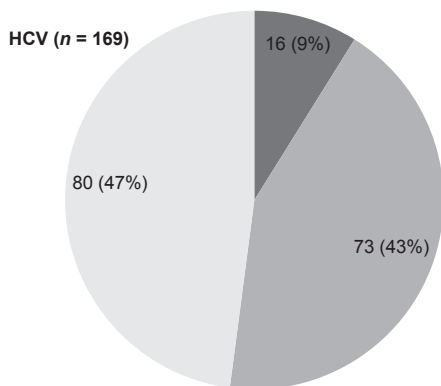


Fig. 1. (A) and (B) Potential DDI category for each drug according to the University of Liverpool Database and percentage of baseline drugs classified into each potential DDI category in HCV-monoinfected (A) and HIV/HCV-coinfected patients (B). (C) and (D) Recommendations made by the clinical pharmacist in HCV-monoinfected (C) and HIV/HCV-coinfected (D) patients.

HCV-coinfected patients. Baseline modifications are shown in Fig. 2. Among them, 13 (26.5%) were considered contraindicated (Category 1), 27 (55.1%) were considered to be manageable by dose adjustments and/or close monitoring (Category 2), 3 (6.1%) were negligible or not expected DDIs such as ARV modifications and 6 (12.2%) were classified as Category 4. The Category 4 drugs were stopped because a potential interaction could not be ruled out and were considered dispensable drugs. Thus, among the 49 drugs modified, 48 (98%) were stopped or changed for another drug and only one (2%) (maraviroc) needed dose adjustment in one HIV/HCV -coinfected patient.

In HCV-monoinfected patients, five drugs were indicated to substitute the changed medicines before starting antiviral therapy: pravastatin (80%) and candesartan (20%). In HIV/HCV-coinfected patients, 28 drugs were started. Twenty-four (85.7%) were ARV-raltegravir (41.7%), etravirine (25%), atazanavir (16.7%), rilpivirine (8.3%), tenofovir (4.2%) and emtricitabine (4.2%) and 4 were statins-pravastatin in three cases and pitavastatin in one.

During antiviral treatment, the baseline drugs were modified in eight (7.4%) patients. Potential DDIs with TVR could not be ruled out in three cases: amlodipine was stopped in one patient (because of

Table 2. Most frequent drugs in the regular outpatient medication that were suspected to may cause drug–drug interaction with HCV protease inhibitors

Drugs	Number of patents (%)	ATC drug class	DDI category	Recommendation
HCV-monoinfected patients (<i>n</i> = 83)				
Metformin	16 (14.8%)	A10B Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	2	Monitoring
Methadone	9 (8.3%)	N07B Drugs used in addictive disorders	2	Monitoring
Diazepam	6 (5.6%)	N05B Anxiolytics	2	Monitoring
Clonazepam	5 (4.6%)	N03A Antiepileptics	2	Monitoring
Atorvastatin	4 (3.7%)	C10A Lipid modifying agents, plain	1	Change
Levothyroxin	4 (3.7%)	H03A Thyroid preparations	2	Monitoring
Quetiapine	3 (2.8%)	N05A Antipsychotics	1	Monitoring*
Alopurinol	3 (2.8%)	M04A Antigout preparations	2	Monitoring
Amlodipine	3 (2.8%)	C08C Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	2	Monitoring
Lisinopril	3 (2.8%)	C09A Ace inhibitors, plain	2	Monitoring
Zolpidem	3 (2.8%)	N05C Hypnotics and sedatives	2	Monitoring
HIV/HCV-coinfected patients (<i>n</i> = 25)				
Darunavir	10 (40%)	J05A Direct acting antivirals	2	Change
Tenofovir	9 (36%)	J05A Direct acting antivirals	2	Monitoring
Abacavir	8 (32%)	J05A Direct acting antivirals	2	Monitoring
Nevirapine	4 (16%)	J05A Direct acting antivirals	2	Change
Efavirenz	3 (12%)	J05A Direct acting antivirals	2	Change
Lopinavir	3 (12%)	J05A Direct acting antivirals	2	Change

*Recommendation for monitoring was made as, at the time of the patient's inclusion, quetiapine was not considered as contraindicated with telaprevir.

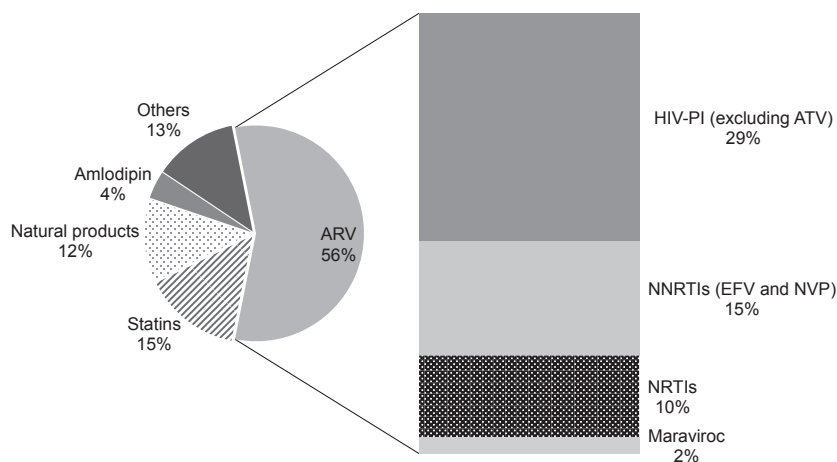


Fig. 2. Modified baseline drugs prior to triple therapy initiation (*n* = 49).

maintained hypotension) and doses of methadone required an increment in two cases. Antidepressant doses were increased in three patients (paroxetine in one and sertraline in two). Fluoxetine was changed to escitalopram because of persistence of depressive symptoms in one patient. And lastly, ramipril was discontinued because of maintained hypotension in one patient. No modification of ARV was required during HCV antiviral therapy.

Factors associated with potential DDIs and drug modifications

In HCV-monoinfected patients, the baseline use of more than three drugs (polypharmacy) ($P = 0.003$), the use of blood glucose lowering drugs ($P = 0.003$) and antidepressants (0.012) were more frequent in patients with DDIs. Polypharmacy was the only variable independently related to the presence of DDIs in the multivariate analysis (OR = 14.58; 95%CI, 3.91–54.46). However, the analysis could not be performed in HIV/HCV-coinfected patients because all presented at least one DDI. Taking herbal medicines ($P = 0.007$) and lipid modifying agents (C10A) ($P = 0.01$) were the only baseline variables related to the need for treatment changes in HCV-monoinfected patients. In contrast, we could not find any association between the number of drugs or ATC groups and the need to change the baseline treatment in HIV/HCV-coinfected patients.

Adherence to antiviral treatment

The adherence threshold of 95% BOC/TVR had the best predictive value for SVR12 ($P = 0.056$), as previously published (20). The influence of DDIs after drug modifications on adherence in 81 (75%) patients who finished the antiviral treatment, 66 (79.5%) HCV and 15 (60%) HIV/HCV-coinfected, is shown in Fig. 3A. Sixty (74.1%) patients were adherent to antiviral treatment and we did not find differences in adherence between HCV-infected (72.7%) and HIV/HCV-coinfected (80%) patients ($P = 0.748$). The rate of adherence in patients without DDIs (86.8%) was significantly higher than in those with DDIs (62.8%), ($P = 0.021$). In the multivariate analysis, the DDIs (OR = 0.31; 95%CI: 0.09–0.98) and the Charlson comorbidity index ≥ 2 (OR = 0.32, 95%CI: 0.11–0.96) were associated with no adherence.

Efficacy of antiviral treatment

The influence of potential DDIs on SVR12 was available in 70 patients (57 HCV and 13 HIV/HCV-coinfected patients) (Fig. 3B). SVR12 was achieved in 40 (57.1%) patients. We found a higher rate of SVR12 in patients without DDIs (67.6%) compared to those with DDIs (47.2%), however, the difference did not reach statistical significance ($P = 0.097$). In the univariate analysis, mild

fibrosis ($P = 0.040$), Charlson index < 2 ($P = 0.029$) and the previous response to DT ($P = 0.003$) were related to SVR. However, the previous antiviral treatment response was the only variable independently associated with SVR (OR = 2.21; 95%CI: 1.43–3.43).

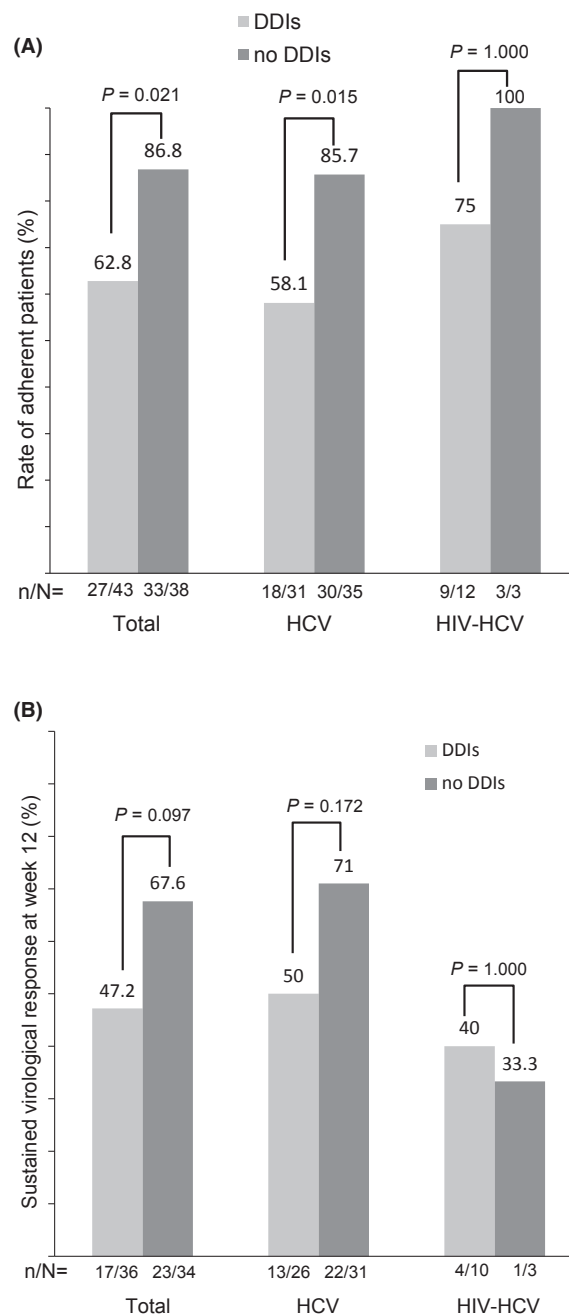


Fig. 3. (A) Percentage of HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients adherent to antiviral treatment with and without DDIs. (B) SVR 12 in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients with and without DDIs.

Discussion

This study has shown a high prevalence of potential DDIs in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients before the initiation of antiviral treatment with PIs (BOC or TVR). More than half of the patients were at risk of presenting DDIs, leading to changes in the baseline medication in one-third of the patients. Moreover, this study has shown that DDIs are frequent in patients with low adherence and low SVR12.

Almost all the patients included were taking at least one regular medication at the time of inclusion. The presence of comorbidities such as diabetes, thyroid disease, psychiatric and substance abuse disorders is frequent in HCV-monoinfected patients (22, 23). In fact, blood glucose lowering agents and antidepressants were taken in around 20% of our HCV-monoinfected patients.

Our results are in agreement with previously published studies. A recent study evaluating more than 5000 HCV-infected patients reported that DDIs with baseline medication could be expected in two-thirds of patients using CYP3A4 inhibitors (24). Moreover, Maasoumy *et al.* reported a risk of DDI in 49% of the patients and a change in baseline medication in 16%. However, only HCV-monoinfected patients were included (11). In contrast, more than 20% of our patients had HIV/HCV-coinfection.

Drug interactions can have important clinical implications, especially in those with a narrow therapeutic index. Interactions can increase drug toxicity and/or decrease drug efficacy thereby making the Liverpool database very helpful in the management of HCV and HIV/HCV-coinfected patients receiving PIs. Our study has demonstrated that half of the drugs can be classified as producers of potential DDIs. However, the high percentage of drugs classified as Category 2 (drug monitoring/dose adjustment) makes it difficult to discern in which cases a change in the drug is advisable. Indeed, except for some ARV careful monitoring can be sufficient in most cases. In our study, drug substitution in HCV-monoinfected patients was considered only in a small proportion of drugs. Although the presence of antidiabetics and antidepressants were detected as risk factors for potential DDIs in HCV-monoinfected patients, none of these drugs were modified before starting antiviral treatment. In contrast, HIV/HCV-coinfected patients represented a challenge for the MSPs as they receive a high number of drugs with a very elevated potential risk to develop DDIs.

The clinical significance of drug interactions is not yet well known. On the one hand, some cases of serious adverse events related to DDIs with NS3/4A PIs have been reported. For instance, one case of rhabdomyolysis was described in a patient receiving TVR and statins (25). Recently, acute renal failure and liver toxicity was described in a HIV/HCV-coinfected patient receiving

TVR and boosted ATV (26). Therefore, although ATV is the only HIV-PI recommended for co-administration with TVR, closing monitoring is advisable. On the other hand, our study has shown that DDIs are more frequent in patients with low adherence, especially in HCV-monoinfected patients.

The development of DDIs was more frequent in patients with a lower SVR, although the differences did not reach statistical significance. These findings may be explained by the fact that patients presenting more comorbidities and, subsequently taking more drugs at baseline and presenting more DDIs, were less adherent to treatment. In patients receiving pegIFN and RBV, antiviral regimen complexity has been identified as a predictor of SVR and, in a small cohort of patients treated with first generation NS3/4A PIs, polypharmacy and comorbidity were associated with a lower early virological response (27, 28).

The limited effect of DDIs on the efficacy of antiviral treatment in our study could be because of the low number of patients included. However, it could also be the result of our intensive baseline evaluation by the pharmacist and the excellence of the MSP (12).

As mentioned before, one of the limitations of our study is the limited number of patients included, especially those with HIV/HCV-coinfection. However, the current economic situation in our setting which limits the use of TVR and BOC to those patients with more advanced liver disease, and the rapid evolution of HCV therapy leading to the rapid introduction of other direct acting antivirals (DAA) have limited patient inclusion. Another limitation of this study is the evaluation of "potential" DDIs and the absence of a control group to evaluate the impact of DDIs without the pharmacist intervention. Although the absence of this intervention would probably have strengthened our findings on adherence and the impact of efficacy, we did not consider it for ethical reasons. Thus, the influence on antiviral efficacy and the safety of DDIs in the cases in which treatment was changed to avoid DDIs remains unknown in our cohort.

It is important to note that the risk of the development of DDIs differs between the different new HCV direct acting antivirals. The NS5B polymerase inhibitor, sofosbuvir, is expected to cause fewer DDIs (29) However, the second wave PI, simeprevir, is an inhibitor and substrate of CYP3A4. The NS5A inhibitor, daclatasvir, is a substrate of CYP3A4 and a substrate and inhibitor of P-glycoprotein (14). For this reason, antiviral treatment evaluation by a MSP including a clinical pharmacist remains essential.

In conclusion, we found a high incidence of preventable DDIs and a significant impact on adherence of antiviral treatment in HCV-infected patients, reinforcing the need for MSPs and pharmacist evaluation. In addition, in the near future interferon-free therapies combining several DDAs with different mechanisms of action and pharmacokinetic properties, will pose a new

challenge in preventing DDIs in patients with hepatitis C and especially HIV/HCV-coinfected patients.

Acknowledgements

We thank Diego Lázaro for his great assistance and cooperation in conducting this study.

Financial support: None.

Conflicts of interest: Solà R reports receiving consulting fees from Roche Pharma, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Roche/Genentech, Tibotec, Jansen, lecture fees from Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Roche/Genentech, Jansen, and grant support from Gilead Sciences, Roche/Genentech and Schering-Plough/Merck; Carrion JA reports receiving lecture fees from Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Roche/Genentech and Jansen; Elena González-Colominas reports receiving lecture fees from Merck Sharp & Dohme

References

- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; **5**: 558–67.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2405–16.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1195–206.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2417–28.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1207–17.
- Sulkowski ML, Sherman KE, Dieterich DT, *et al.* Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 86–96.
- Hezode C, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV Genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014; **147**: 132–42.
- Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012; **55**: 1620–8.
- van Heeswijk RP, Beumont M, Kauffman RS, Garg V. Review of drug interactions with telaprevir and antiretrovirals. *Antivir Ther* 2013; **18**: 553–60.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol* 2014; **61**: 373–95.
- Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, *et al.* The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 1365–72.
- Carrion JA, Gonzalez-Colominas E, Garcia-Retortillo M, *et al.* A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol* 2013; **59**: 926–33.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2012.
- University of Liverpool HIV & Hepatitis Pharmacology group Drug Interaction Charts Available at: <http://www.hep-druginteractions.org> [accessed 01 June 2014].
- Tseng A. Antiretroviral Treatment Options for Patients on Directly Acting Antivirals for Hepatitis C. Toronto General Hospital. Available at: <http://www.hcvdruginfo.ca> [accessed 15 June 2014].
- European Medicines Agency (EMA). Incivo®. EPAR-Product Information. June 2014.
- European Medicines Agency (EMA). Victrelis®. EPAR-Product Information. June 2014.
- Jellin JM GP. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. Natural Medicines Comprehensive Database*. 12th edn. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty, 2009–2010.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; **24**: 289–93.
- Sievert W, Buti M, Agarwal K, *et al.* Adherence with telaprevir bid vs. q8 h dosing in treatment-naïve HCV-infected patients: results from the Phase III OPTIMIZE Study. The International Liver Congress 2013. *J Hepatol* 2013; **58**: S373. Abstract 905.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373–83.
- Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; **39**: 2–17.
- Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, Van der Linden BJ. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. *Psychosomatics* 2001; **42**: 411–5.
- Lauffenburger JC, Mayer CL, Hawke RL, *et al.* Medication use and medical comorbidity in patients with chronic hepatitis C from a US commercial claims database: high utilization of drugs with interaction potential. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; **26**: 1073–82.
- Kanter CT, Luin M, Solas C, Burger DM, Vrolijk JM. Rhabdomyolysis in a hepatitis C virus infected patient treated with telaprevir and simvastatin. *Ann Hepatol* 2014; **13**: 452–5.
- Van den Eynde E, Ferrer E, Podzamczar D. Acute renal failure and liver toxicity in an HIV/hepatitis C coinfecting patient receiving telaprevir and boosted atazanavir. *AIDS* 2014; **28**: 1538–9.
- Galan RJ, Cidoncha EC, Martin MF, *et al.* Antiviral regimen complexity index as an independent predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2013; **19**: 448–53.
- Juneja M, Euliano R, Satooskar R, Lewis JH. Polypharmacy and comorbidity are associated with a lower early virologic response in hepatitis C patients treated with first generation protease inhibitor triple therapy: a preliminary analysis. *Dig Dis Sci* 2013; **58**: 3348–58.
- Keating GM. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. *Drugs* 2014; **74**: 1127–46.

DISCUSIÓN

5

DISCUSIÓN

En la primera parte de esta Tesis Doctoral se ha pretendido estudiar el impacto de un Programa de Atención Multidisciplinar (PAM), formado por hepatólogos, enfermeras, un farmacéutico, un psiquiatra y un psicólogo, en el tratamiento de los pacientes con HCC. En la segunda parte de la tesis se ha estudiado la prevalencia y el manejo de las IFs potenciales, así como su impacto en la adherencia y la eficacia del tratamiento antiviral triple, incluyendo un IP de primera generación (TVR o BOC).

El primer estudio ha valorado el impacto de un PAM en la adherencia y la eficacia en pacientes tratados con PegIFN α -2a y RBV. El planteamiento del trabajo como un estudio longitudinal, con un grupo de intervención (PAM), un grupo control (control) y un grupo de validación (validación-PAM), ha permitido la comparación y validación de los resultados de adherencia y eficacia antes y después de la instauración del PAM. Este estudio confirma un porcentaje de adherencia muy alto en los pacientes atendidos por el equipo multidisciplinar (94,7% en el grupo PAM y 91,7% en el grupo validación-PAM) en comparación con el grupo control (78.9%) ($p < 0,01$ en ambos casos). Esta mejora en la adherencia es debida al subgrupo de pacientes con infección por el VHC genotipo 1 (93,1% en el grupo PAM y 90,1% en el grupo validación-PAM vs. 67,5% en el grupo control ($p < 0,001$)) y se debe al mantenimiento de las dosis inicialmente prescritas así como a una mayor duración del tratamiento en los pacientes que recibieron una atención multidisciplinar. Por otra parte, es importante remarcar que estas diferencias no se debieron a una baja eficacia en el grupo control, dado que el porcentaje de respuesta obtenido en el grupo control en pacientes con genotipo 1 es muy parecido al obtenido en los estudios de registro del tratamiento de la HCC con PegIFN y RBV ^{51, 52, 132}.

El análisis multivariado demostró que la mayor adherencia al tratamiento antiviral observada en el grupo de estudio (PAM), en comparación con el grupo

control, se asoció independientemente con un incremento de la eficacia del mismo, alcanzándose una tasa global de RVS de un 75.7% en el grupo PAM.

Nuestro estudio muestra una tasa de RVS para los pacientes con genotipo 1 (62.6%) superior a la de ensayos clínicos publicados ^{51, 132} y ligeramente inferior a las publicadas en los estudios de registro utilizando terapia triple con BOC (68%) o TVR (75%) ^{53, 54}.

Para los genotipos 2 y 3, las diferencias en la adherencia y la eficacia entre los grupos PAM y control no fueron significativas debido, probablemente, a la menor dosis inicial de RBV (relacionada con una menor producción de anemia) y a la menor duración del tratamiento antiviral en pacientes con genotipos 2 y 3 ¹³³. Así, en estos pacientes, la eficacia alcanzada fue similar a la descrita en otros ensayos clínicos ⁵², siendo superior al 80% en todos los grupos del estudio. En pacientes con genotipo 4 se alcanzaron tasas de adherencia y eficacia superiores en comparación con el grupo control, aunque esta diferencia no fuese estadísticamente significativa, debido al número reducido de pacientes con este genotipo incluidos en el estudio (24 en el grupo PAM y 11 en el grupo control).

La principal causa de no-adherencia fue la aparición de efectos adversos derivados del tratamiento antiviral. El porcentaje total de pacientes con anemia, neutropenia, trombocitopenia y efectos adversos psiquiátricos fue similar a los descritos en otros estudios ^{51, 52, 132}. En el grupo PAM fueron de tipo hematológico y psiquiátrico en igual proporción (6 (2%) pacientes en cada caso), mientras que en el grupo control fueron mayoritariamente hematológicos (17 (11,6%) pacientes). Este estudio muestra una baja incidencia de anemia y la utilización ocasional de factores de crecimiento hematopoyético. Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones firmes respecto a la utilización de dichos factores para evitar reducciones de dosis en los pacientes con anemia. Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de estudios que han

evaluado el efecto del ajuste de dosis de RBV en la respuesta al tratamiento¹³⁴ y la calidad de vida¹³⁵.

A pesar de que el 35% de los pacientes monitorizados por el PAM tenían desórdenes psiquiátricos al inicio o durante el tratamiento, únicamente un 1% no fue adherente por ese motivo. Diversos estudios han demostrado que el manejo multidisciplinar enfocado a detectar y reducir los efectos adversos psiquiátricos puede contribuir a disminuir y prevenir la aparición de depresión asociada al tratamiento con interferón^{104, 127}. En este trabajo, la inclusión en el PAM de un psicólogo y un psiquiatra permitió la detección precoz y un mejor manejo de estos eventos. Por ello, consideramos que la información acerca de la importancia de un buen cumplimiento y la estrecha monitorización llevada a cabo por el equipo multidisciplinar fueron los factores que más influenciaron la adherencia y la RVS. De hecho, la inclusión en el PAM fue el mejor factor predictivo independiente de respuesta al tratamiento antiviral en pacientes con genotipo 1, por delante del grado de fibrosis y la carga viral basal.

Un número reducido de pacientes fue considerado no adherente debido a omisiones de dosis o abandono voluntario del tratamiento (no adherencia relacionada con el paciente). Esto es debido al excelente cumplimiento por parte de los pacientes, tanto en los grupos del PAM como en el grupo control. Así, en este trabajo se pone de manifiesto el mayor peso que tuvo la necesidad de disminuir dosis por efectos adversos en la adherencia (relacionada con el tratamiento) frente a la adherencia relacionada con el paciente. A pesar de que en la literatura se han comunicado datos de omisión de dosis muy dispares (50-99%), los resultados de este estudio son coherentes con los publicados por Fumaz y cols. en el que se ha reportado una adherencia comprendida entre el 98-99%¹³⁶.

La evaluación farmacoeconómica dio como resultado un número mayor de años de vida ajustados por calidad (AVAC) para el grupo PAM que para el grupo control, demostrando que se trata de una estrategia más eficiente y

menos cara (dominante), para todos los genotipos. Es decir, los costes asociados al mayor personal presente en el PAM se ven superados por los beneficios clínicos obtenidos.

La segunda parte de la tesis ha demostrado una elevada prevalencia de IFs potenciales previas al inicio del tratamiento con BOC o TVR, tanto en pacientes con mono infección-VHC como pacientes con coinfección-VIH/VHC. La aprobación de BOC y TVR en el año 2011, provocó la aparición de IFs y de nuevos efectos adversos, algunos de ellos de mayor gravedad que los producidos por el tratamiento convencional con PegIFN y RBV. Dichas características, obligaron a reenfocar la acción del PAM para asegurar una evaluación estricta de los nuevos tratamientos antivirales.

Nuestro segundo estudio ha demostrado que más de la mitad de los pacientes estaban en riesgo de presentar IFs, obligando a la realización de modificaciones en sus fármacos habituales en un tercio de los pacientes. Este estudio ha demostrado que las IFs son frecuentes en pacientes con baja adherencia, especialmente en pacientes mono infectados por el VHC. Además, en los pacientes que no alcanzaron la RVS, la presencia de IFs potenciales fue más frecuente que en aquellos que obtuvieron la curación, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Una explicación plausible de este hallazgo podría ser que los pacientes que presentaban más comorbilidades y, por lo tanto, tomaban más medicación al inicio del tratamiento, tenían más riesgo de presentar IFs, y ello podía condicionar una menor adherencia al tratamiento. La complejidad del tratamiento antiviral se ha identificado como un factor predictivo de obtención de la RVS en pacientes tratados con PegIFN y RBV ¹³⁷. A favor de ello, un estudio llevado a cabo en un número limitado de pacientes, ha demostrado que la polifarmacia y la comorbilidad se asocian con una disminución en la respuesta viral rápida (RVR) en pacientes tratados con IPs NS3/4A de primera generación ¹³⁸.

La mayoría de los pacientes incluidos estaba en tratamiento con algún fármaco en el momento de su inclusión en el estudio. Los pacientes mono infectados por el VHC presentan frecuentemente comorbilidades como la diabetes, desórdenes tiroideos y psiquiátricos así como dependencia de drogas de abuso^{139, 140}. De hecho, en un 20% de los pacientes de este estudio estaban tratados con algún hipoglicemiante oral o antidepresivo. Los resultados obtenidos en nuestra investigación concuerdan con los datos publicados por otros estudios. Al analizar una cohorte de 5000 pacientes con HCC, se ha descrito que se podría esperar la aparición de IFs hasta en dos terceras partes de los pacientes si se tratasen con algún fármaco inhibidor del CYP3A4 (como por ejemplo BOC, TVR, SMV o RTV)¹⁴¹. En el estudio publicado por Maasoumy y cols. se registraron modificaciones en la medicación habitual de los pacientes en un 16% de los casos⁷⁶. Cabe destacar que, en esta última cohorte no había pacientes con coinfección por el VIH, los cuales representan un 20% de los pacientes incluidos en nuestro estudio. En un estudio llevado a cabo en 2012 en una cohorte de pacientes coinfectados VIH/VHC con genotipo 1 y fracaso previo al tratamiento con PegIFN y RBV, potenciales candidatos a tratamiento con BOC o TVR, se detectó una prevalencia de interacciones potenciales entre el TAR y BOC o TVR de un 93,9% y un 66,7%, respectivamente (Anexo 1)¹⁴².

En nuestro estudio, la mitad de los tratamientos habituales que recibían los pacientes se clasificaron como causantes de potenciales IFs. Las IFs pueden tener importante repercusión clínica, sobre todo cuando alguno de los fármacos implicados en la interacción tiene un margen terapéutico estrecho. Por ello, los recursos específicos de búsqueda de interacciones como la de la Universidad de Liverpool, tomada como referencia para esta tesis, o www.hcvdruginfo.ca, además de las bases de datos de información de fármacos (www.micromedex.com, www.lexi.com) resultan de gran utilidad a la hora de revisar la medicación habitual de los pacientes que inician tratamiento con AADs¹⁴³⁻¹⁴⁶. Un problema a la hora de detectar los casos en los que es necesaria la modificación del tratamiento es la elevada presencia de interacciones clasificadas como “necesario ajuste de dosis o monitorización clínica”

(Categoría 2). De hecho, excepto para algunos antirretrovirales, la monitorización de los tratamientos puede ser suficiente en la mayoría de los casos. En este estudio, sólo se consideró la modificación de los tratamientos en una pequeña parte de los pacientes mono infectados por el VHC. A pesar de que la presencia de antidiabéticos orales y antidepresivos se identificó como un factor de riesgo de presentar IFs potenciales, ninguno de estos fármacos se modificó antes de iniciar el tratamiento antiviral. Por otra parte, la elevada presencia de interacciones potenciales en el grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC, supuso un reto para el PAM.

Para seleccionar el punto de adherencia óptima a BOC y TVR, se analizó la respuesta viral sostenida en la semana 12 (RVS12) con TVR y BOC según el grado de adherencia, utilizando diferentes puntos de corte (80, 85, 90 y 95%). (Anexo 2). La tasa de RVS12 aumentó en los pacientes con adherencia superior al 95%, dato ya publicado previamente ¹⁴⁷. El efecto limitado de las IFs sobre la eficacia del tratamiento antiviral podría ser debido al bajo número de pacientes incluidos. Sin embargo, también podría haber influido la evaluación exhaustiva por parte del farmacéutico, así como la excelencia del PAM.

Los estudios que conforman la presente tesis doctoral tienen algunas limitaciones. Por un lado, en el primer estudio, la falta de aleatorización de los pacientes incluidos y la utilización de un grupo control histórico podría haber influido en los mejores resultados obtenidos en los pacientes monitorizados por el equipo multidisciplinar, debido a la mayor experiencia del personal. Sin embargo, como hemos señalado anteriormente, la adherencia y la eficacia obtenidas por el grupo control es coherente con los resultados publicados en pacientes tratados con PegIFN α -2a y RBV ^{51, 52, 132}.

Otra limitación es la relacionada con la utilización de un modelo de Markov para el estudio de coste-efectividad. A pesar de que es un modelo ampliamente aceptado en la evaluación farmacoeconómica de los nuevos tratamientos, la

utilización de velocidades de transición constantes entre los diferentes estados de salud y la asunción de que la enfermedad hepática no progresa una vez alcanzada la RVS podrían condicionar resultados inexactos ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

En el segundo estudio, una de las limitaciones, tal y como se ha comentado con anterioridad, es el bajo número de pacientes incluidos, especialmente en el grupo con coinfección-VIH/VHC. La restricción de los tratamientos con BOC y TVR en el período de estudio a los pacientes con enfermedad hepática más avanzada y la rápida evolución de los tratamientos para el VHC, sustituyendo a estos IPs de primera generación por otros AADs con mejor perfil de eficacia y seguridad, ha condicionado la inclusión de un número limitado de pacientes. Otra limitación es que hayamos evaluado interacciones “potenciales” antes de su aparición (por motivos éticos) y la ausencia de un grupo control que no han permitido evaluar el impacto de las IFs sin la intervención del farmacéutico.

Es importante remarcar que el riesgo de producir IFs es distinto para cada uno de los nuevos AADs frente al VHC. Por una parte, se han descrito IFs con IPs NS3/4A como, por ejemplo, un caso de rabdomiolisis en un paciente en tratamiento con estatinas y TVR ¹⁵¹. Un caso de fallo renal y hepatotoxicidad en un paciente coinfectado VIH/VHC en tratamiento con TVR y atazanavir (ATV) potenciado con RTV ¹⁵². SOF está implicado en un menor número de interacciones ¹⁵³. Sin embargo, recientemente se ha alertado de una interacción potencialmente grave con amiodarona, tanto en combinación con LDV como asociado a DCV ¹⁵⁴.

Creemos importante señalar que el diseño no aleatorizado en el primer estudio y sin grupo control en el segundo se debió a razones éticas que desaconsejaban en ambos casos una diferente atención a los pacientes. Este hecho, en el segundo estudio nos ha impedido conocer el impacto que sobre la eficacia y la seguridad podrían haber tenido aquellas IFs evitadas debido a la modificación del tratamiento farmacológico.

Por otra parte, el registro de la adherencia por parte del farmacéutico, incluyendo las reducciones de dosis realizadas por el médico y los registros de dispensación, podría haber infraestimado los olvidos de dosis por parte del paciente. Por otra parte, como ya se ha comentado anteriormente, no existe un método ideal en la evaluación de la adherencia. De hecho, el recuento de medicación (pill-count) puede detectar la falta de adherencia de una manera más precisa que la auto-reportada por el paciente, aunque de una forma menos exacta que con el uso un dispositivo electrónico tipo MEMS cuyo elevado coste limita su utilización en la práctica clínica habitual ¹⁵⁵.

Con la aparición de los nuevos tratamientos libres de IFN, será fundamental la implicación del equipo multidisciplinar en la evaluación exhaustiva de las IFs así como la optimización de la adherencia. La utilización de regímenes de tratamiento cada vez más cortos, en algunos casos de hasta 8 o 6 semanas, ¹⁵⁶ obligará a la evaluación de la adherencia de una manera precoz para minimizar el fracaso del tratamiento. Finalmente, la ausencia de efectos secundarios de estos tratamientos y, por tanto, la ausencia de disminuciones de dosis o interrupciones del tratamiento por dichos motivos, puede centrar casi exclusivamente la evaluación de la adherencia en los aspectos que dependen del paciente.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El seguimiento de los pacientes con HCC en tratamiento con PegIFN y RBV por un programa de atención multidisciplinar (PAM) mejora el cumplimiento y aumenta la eficiencia del tratamiento en comparación con una estrategia convencional.

Los pacientes con HCC candidatos a tratamiento antiviral con IPs presentan una elevada incidencia de IFs prevenibles. La presencia de estas IFs puede impactar significativamente en la adherencia al tratamiento con triple terapia incluyendo BOC o TVR, hecho relacionado probablemente con una mayor comorbilidad de los pacientes.

Estos resultados refuerzan la necesidad de realizar el tratamiento antiviral dentro de un PAM y la participación de un farmacéutico para la evaluación especializada de las potenciales interacciones. Los nuevos tratamientos sin interferón, combinando diferentes AADs suponen un reto en la prevención de IFs en los pacientes con HCC, sobre todo en los pacientes con coinfección por VIH/VHC.

Únicamente la colaboración estrecha de los diferentes profesionales implicados en el cuidado del paciente con hepatitis C crónica puede garantizar una óptima realización del tratamiento alcanzando la máxima eficacia, seguridad y eficiencia.

ANEXOS

7

Anexo 1: “Prevalencia de las interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y boceprevir o telaprevir en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-virus de la hepatitis C”

Elena González-Colominas, Ricard Solà, Melisa Barrantes-González, Esther Salas.
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 May;31(5):350-1.

Anexo 2: “Evaluation of adherence to treatment with telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC) using different adherence thresholds”

Elena González-Colominas, Teresa Broquetas, Alexandra Retamero, Montserrat García-Retortillo, Nuria Cañete, Marc Puigvehí, Rosa Pellicer, Maria Dolors Giménez, Beatriz Cabrero, Felipe Bory, Esther Salas, Ricard Solà, Jose Antonio Carrión.
The International Liver Congress 2015. Abstract 846. Journal of Hepatology 2015; 62:S656.

Prevalencia de las interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y boceprevir o telaprevir en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-virus de la hepatitis C

Prevalence of potential interactions between antiretroviral therapy and boceprevir or telaprevir in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients

Sr. Editor:

De entre los pacientes con hepatitis C crónica, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) implica una mayor dificultad en el tratamiento debido a su asociación con una mayor progresión del daño hepático y menor respuesta al tratamiento estándar¹. La aprobación en 2011 de los nuevos inhibidores de la proteasa (IP) del virus de la hepatitis C (VHC) boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR) para infección por genotipo 1 supone un cambio en el manejo de la infección por VHC, ya que su asociación a interferón pegilado y ribavirina (PEG-RBV) ha incrementado las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) hasta un 68-75% en pacientes naïve y un 60-65% en pacientes pretratados²⁻⁵.

A pesar de que el BOC y el TVR todavía no están aprobados para pacientes coinfectados, los resultados de estudios en fase 2 han descrito beneficios similares en este subgrupo de pacientes^{6,7}. Sin embargo, uno de los inconvenientes de estos IP es el gran potencial de interacciones que presentan con la medicación antirretroviral, dando lugar con frecuencia a interacciones impredecibles cuyo mecanismo no se ha establecido claramente. Por otro lado, dada su capacidad de inhibición potente del CYP3A4, presentan riesgo de aumentar la toxicidad de otros fármacos que sean sustrato de esta enzima^{8,9}.

Con el objetivo de analizar la prevalencia de las interacciones potenciales entre un posible tratamiento con BOC o TVR y el tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes coinfectados se realizó un estudio en un hospital universitario de tercer nivel. Se recogieron de forma retrospectiva todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipo 1 tratados con PEG-RBV entre los años 2003 y 2011.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) introduciendo las palabras clave «boceprevir», «telaprevir», «anti-retroviral agents» y «drug interactions». Adicionalmente, se revisaron los abstracts disponibles a través de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) y la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), las fichas técnicas de BOC y TVR actualizadas por la *European Medicine Agency* (EMA) y los ensayos clínicos a través de la base de datos *clinicaltrials.gov*.

Un total de 109 pacientes coinfectados se trataron para el VHC durante el periodo estudiado, de los cuales se excluyeron 32 (29,4%) por haber alcanzado la RVS y 11 (10,9%) por fallecimiento o pérdida de seguimiento. Los restantes 66 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad media fue de 49 años (rango: 28-70), y 52 (78,8%) eran hombres. Un total de 35 (53%) pacientes había presentado respuesta nula al tratamiento previo con PEG-RBV. Asimismo, 56 (84,8%) pacientes presentaron el ARN-VIH indetectable (< 50 copias/ml) y el resto inferior a 1.000 copias/ml. Un total de 24 (36,2%) presentaba fibrosis significativa o avanzada (índice de Ishak: 3-6) en el momento del diagnóstico.

Al analizar el manejo del TAR tras la introducción de una potencial triple terapia se observó que, en caso de iniciar terapia triple con BOC, 62 (93,9%) de los pacientes presentarían como mínimo una asociación no recomendada. En el caso de utilizar TVR, los pacientes con asociación no recomendada serían 44 (66,7%) ($p < 0,001$). Las interacciones potenciales de BOC y TVR con los fármacos antirretrovirales de la cohorte estudiada y el número de pacientes en tratamiento con cada fármaco aparecen en la [tabla 1](#).

Tabla 1
Pacientes en tratamiento con cada uno de los fármacos antirretrovirales e interacción descrita con boceprevir y telaprevir^{a,b}

FAR	Inhibidores de la proteasa															
	ATV/r	LPV/r	FPV/r	DRV/r	SQV/r	EFV	NVP	ITINAN	ETV	TDF	ITIANr	IE	II	3TC	FTC	ABV
Pacientes, n (%)	9 (13,6)	11 (16,7)	4 (6,1)	21 (31,8)	2 (3)	11 (16,7)	5 (7,6)	5 (7,6)	5 (7,6)	27 (40,9)	3 (4,5)	5 (7,6)	17 (25,8)	33 (50)	15 (22,7)	
BOC	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR ^a	PER	NR	PER	PER	PER	PER	PER
TVR	PER (9,11)	NR (9,11)	NR (9,11)	NR (9,11)	NR (9,11)	NR (9,11)	NR (11)	NR (11)	PER (10,11)	PER (9,11)	NR (11)	PER (9,11)	PER (11)	PER (11)	PER (11)	PER (11)
	PER (8,11)	NR (8,11)	NR (8,11)	NR (8,11)	NR (8,11)	TVR (11)	1-125 mg/8 h (8,11)			PER (8,11)	NR (11)	PER (8,11)	PER (11)	PER (11)	PER (11)	PER (11)

ABV: abacavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; BOC: boceprevir; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; FAR: fármacos antirretrovirales; FPV/r: fosamprenavir/ritonavir; FTC: emtricitabina; IE: inhibidor entrada; II: inhibidor integrasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; ITIANr: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; MVC: maraviroc; NR: asociación no recomendada; NVP: nevirapina; PER: asociación permitida; RTC: raltegravir; SQV/R: saquinavir/ritonavir; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina; TVR: telaprevir.

^a Se ha observado una reducción del 25% en los niveles de etravirina. Aunque su relevancia clínica no ha sido establecida, dada la ausencia de recomendaciones oficiales, de forma cautelara esta asociación se ha considerado contraindicada.

En 18 (27,3%) de los pacientes, el manejo sería diferente en caso de introducir BOC o TVR. Dada la potencial interacción con atazanavir (ATV), efavirenz (EFV) y etravirina (ETV) no se recomienda la asociación con BOC, mientras que su asociación con TVR está permitida. Solo 4 (6,1%) pacientes cuyo TAR incluía ITIAN, raltegravir o tenofovir no requerirían cambio de tratamiento al iniciar BOC o TVR.

El análisis de la prevalencia de interacciones derivadas del tratamiento con BOC o TVR en pacientes coinfectados en tratamiento antirretroviral ha mostrado la necesidad de sustitución de algún componente del TAR, debido a la presencia de alguna interacción que contraindicaría su uso, en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. Además, el porcentaje de pacientes que requerirían modificación de algún fármaco sería significativamente mayor para BOC que para TVR.

Los IP del VIH fueron los fármacos más implicados en las asociaciones no recomendadas, tanto para BOC como para TVR. Por el momento, y a la espera de nuevos datos, solo se permite la asociación de TVR con ATV junto a una monitorización estrecha de los niveles de bilirrubina⁸. No obstante, la administración de BOC con ATV podría considerarse de forma individualizada en los casos en los que fuera estrictamente necesario⁹.

Los ITINAN inducen el metabolismo de BOC y TVR a nivel del CYP3A4^{8,9}. No se recomienda la administración de EFV junto con BOC, mientras que la asociación de TVR con EFV requiere un aumento en la dosis del IP, lo cual supone un incremento considerable del coste^{8,9}. La administración de ETV con TEL no produce una interacción significativa y se ha observado una disminución en los niveles de ETV del 25% al asociarla a BOC, aunque su relevancia clínica no está establecida¹⁰.

El número de estudios disponibles es limitado, por lo que las recomendaciones son muy restrictivas ante la ausencia de datos¹¹. Además, no siempre se puede predecir el resultado de acuerdo a las características farmacocinéticas de los fármacos implicados.

La reducción observada en los niveles de BOC al ser administrado junto con algunos IP del VIH no se asoció a una disminución en la tasa de respuesta viral en la semana 12 post-tratamiento BOC^{7,9}. Ello sugiere la necesidad de analizar en profundidad la relación entre las concentraciones plasmáticas y el resultado clínico para optimizar las probabilidades de obtención de la RVS, evitar fracasos del TAR y minimizar la toxicidad farmacológica.

En conclusión, dada la multitud de cambios de TAR que sería necesario realizar a priori con los datos de que disponemos en la actualidad, es fundamental determinar la relevancia de estas interacciones, con el fin de realizar cambios farmacológicos únicamente en los pacientes en los que sea imprescindible.

Bibliografía

- Martin-Carbonero L, de Ledinghen V, Moreno A, Maida I, Foucher J, Barreiro P, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepat*. 2009;16:790–5.
- Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195–206.
- 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;364:1207–17.
- 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;364:2405–16.
- 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;364:2417–28.
- Dieterich DT, Soriano V, Sherman KE, Girard PM, Rockstroh KJ, Henshaw J, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV. Co-infected patients: SVR12 Interim Analysis. En: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2012.
- Sulkowski M, Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV. Co-Infected Patients. En: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2012.
- European Medicines Agency (EMA). Incivo®. EPAR-Product Information [consultado 5 Jul 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med.001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency (EMA). Victrelis®. EPAR-Product Information [consultado 5 Jul 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med.001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Hammond K, Wolfe P, Burton J, Predhomme J, Ellis C, Ray M, et al. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers (Abstract O-15). En: 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2012.
- Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis C en población C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantes de hepáticos y en población pediátrica. Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas (20.03.2012). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [consultado 10 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label-20mar12.pdf>
- Kakuda T, Leopold L, Nijs S, Vandervoort A, Crauwels H, Bertelsen K, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised two-way crossover trial (Abstract O-18). En: 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2012.

Elena González-Colominas^{a,*}, Ricard Solà^b,
Melisa Barrantes-González^a y Esther Salas^a

^a *Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^b *Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 60679@hospitaldelmar.cat
(E. González-Colominas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.09.016>

Papel de la nueva técnica Architect HCV Ag® en el manejo de la hepatitis C en pacientes naïve

Role of the new Architect HCV Ag® assay in the management of hepatitis C naïve patients

Sr. Editor:

El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en ocasiones es un hallazgo fortuito, sobre todo en el ámbito de la atención primaria (AP). En las pruebas de cribado

de anticuerpos anti-VHC se aconseja la utilización de pruebas complementarias para confirmar las muestras positivas, excepto en los sueros marcadamente reactivos¹. Los algoritmos diagnósticos utilizan varias pruebas (cribado, confirmatorias, moleculares)² que retrasan semanas e incluso meses el informe definitivo. Recientemente ha salido al mercado una nueva prueba de detección de Ag de VHC en muestras de suero o plasma que utiliza la antisera plataforma ARCHITECT empleada para la determinación de anticuerpos anti VHC; según algunos autores la incorporación de esta técnica puede suponer un cambio en el enfoque diagnóstico de la infección por el VHC^{3,4}.

POSTERS

interleukin-28B (IL28B) genotype at rs8099917 was determined for all studied patients and mild fibrosis was determined by METAVIR score F0–2 or FIB-4 index <3.25. Logistic regression was done after propensity score matching to assess the sustained virological response at week 12 after the end of treatment (SVR12).

Results: The SVR12 rates of the patients treated with SMV- or TVR-based triple therapy were 82.3% and 81.1%, respectively, by intention-to-treat analysis. Propensity score matching of the entire study population yielded 275 matched pairs. No significant difference was found between the SVR12 rates of the SMV (81.8%) and TVR (80.0%) groups ($P=0.59$). Moreover, no significant difference in the SVR12 rate was found for treatment-naïve patients (SMV: 86.6% and TVR: 84.5%) or those with prior relapse (92.5% and 88.5%), prior partial response (64.0% and 61.5%), or prior null response (30.4% and 41.7%). For treatment-naïve patients, IL28B TT genotype (odds ratio [OR] 6.29; $P<0.0001$) and mild fibrosis (OR 2.81; $P=0.0091$) were independent pretreatment predictors of SVR12. For patients with prior relapse, the SVR12 rate by per-protocol analysis was extremely high for both SMV (96.3%) and TVR (91.8%) groups. In analysis of difficult-to-treat groups with prior partial/null response, IL28B TT genotype (OR 5.41; $P=0.015$) and mild fibrosis (OR 6.34; $P=0.0047$) for the prior partial response group and mild fibrosis (OR 6.50; $P=0.0038$) for the prior null response group were independent predictors of SVR12, irrespective of the NS3/4A protease inhibitor used.

Conclusions: The treatment outcome and predictors of SVR12 by NS3/4A protease inhibitor-based triple therapy were very similar between groups treated with SMV or TVR for chronic HCV genotype 1b infection. When considering the choice of triple therapy for difficult-to-treat patients, fibrosis status may be the most useful factor.

P0846

EVALUATION OF ADHERENCE TO TELAPREVIR (TVR) AND BOCEPREVIR (BOC) USING DIFFERENT THRESHOLDS

E. González-Colominas¹, T. Broquetas², A. Retamero¹, M. García-Retortillo², N. Cañete², M. Puigvehí², R. Pellicer¹, D. Giménez², B. Cabrero², F. Bory², E. Salas¹, R. Solà², J.A. Carrión². ¹Pharmacy Department, Hospital del Mar, ²Liver Section, Gastroenterology Service, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona, Spain
E-mail: 95565@parcdesalutmar.cat

Background and Aims: Information about optimal adherence to protease inhibitors (PIs) in patients with chronic hepatitis C (CHC) receiving triple therapy is very scarce.

The aim of our study was to analyse the sustained virological response at week 12 (SVR12) according to adherence in patients receiving boceprevir (BOC) or telaprevir (TVR) using different thresholds. Secondary aim was to establish the factors related to non-adherence.

Methods: Patients receiving BOC or TVR between May 2012 and April 2014 were included. We excluded those patients with HIV-coinfection. Demographic, virological and clinical data were analysed. Current outpatient medication was collected and Charlson comorbidity index was calculated. Non-adherent patients were defined as those receiving less than 80% of peg-interferon or ribavirin. For PIs, 80, 85, 90 and 95% adherence thresholds were analysed. Discontinuation of treatment in non-responders was not considered as lack of adherence. We compared the percentage of adherent and non-adherent patients achieving the SVR12 and the factors related to a low adherence.

Results: Fifty-seven patients were included: 44 (77.2%) received TVR. The percentage of adherent patients for each threshold was: 73.7% ($n=42$) for 80/80/80 or 80/80/85 or 80/80/90 and 71.9% ($n=41$) for 80/80/95. The rate of SVR12 in adherent vs. non-adherent patients was: 69% vs. 40% for 80/80/80 or 80/80/85 or 80/80/90 ($p=0.066$ for the three thresholds) and 70.7% vs. 37.5%

($p=0.033$) for 80/80/95. Advanced fibrosis stage (F3–F4) ($p=0.030$), a Charlson index ≥ 2 ($p=0.003$) and the number of concomitant drugs ($p=0.085$) were related to low (<80/80/95) adherence. Only the Charlson index ≥ 2 (OR=0.120; 95%CI: 0.029–0.491) was independently associated with a low adherence (<80/80/95).

Conclusions: An adherence threshold of 95% for BOC and TVR had the best predictive value for SVR12. Moreover, one third of the patients treated with TVR or BOC were non-adherent due to the presence of comorbidities and advanced disease.

P0847

MALACHITE-II: PHASE 3B TRIAL OF OMBITASVIR/ PARITAPREVIR/R AND DASABUVIR + RIBAVIRIN OR TELAPREVIR + PEGINTERFERON/RIBAVIRIN IN PEGINTERFERON/RIBAVIRIN TREATMENT-EXPERIENCED ADULTS WITH HCV GENOTYPE 1

G. Dore¹, B. Knysz², Y. Luo³, E. Janczewska⁴, A. Streinu-Cercel^{5,6}, F.A. Caruntu⁵, A. Motoc⁷, W. Mazur⁸, D. Shaw⁹, I. Tornai¹⁰, J. Sasadeusz¹¹, R. Skoien¹², D. Sullivan³, X. Liu³, T. Podsadecki³. ¹Kirby Institute, UNSW Australia, and St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia; ²Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ³AbbVie Inc., North Chicago, United States; ⁴ID Clinic, Mysłowice, Poland; ⁵National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Bals", ⁶Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, ⁷Hospital of Infectious Diseases Dr. Victor Babes, Bucharest, Romania; ⁸Clinical Department of Infectious Disease, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ⁹Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; ¹⁰University of Debrecen, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Debrecen, Hungary; ¹¹Royal Melbourne Hospital, Melbourne, ¹²Royal Brisbane and Womens Hospital, Brisbane, Australia
E-mail: christine.ratajczak@abbvie.com

Background and Aims: Telaprevir (TPV) plus peginterferon (pegIFN)/ribavirin (RBV) remains a standard therapy for chronic HCV genotype (GT) 1 infection in many regions although its efficacy is suboptimal in treatment-experienced patients (pts), particularly prior null responders. In addition, pegIFN/RBV toxicity is often treatment-limiting and TPV is associated with rash and increased risk of anemia. In phase 3 trials, IFN-free regimens of co-formulated ombitasvir/paritaprevir/r (paritaprevir [formerly ABT-450] identified by AbbVie and Enanta, co-dosed with ritonavir [r]) and dasabuvir+ribavirin (3D+RBV) demonstrated high efficacy rates and low rates of drug discontinuation due to adverse events (AEs) in pegIFN/RBV-experienced pts with chronic HCV GT1 infection. MALACHITE-II is the first multicenter trial to directly compare efficacy and safety of an all-oral direct-acting antiviral regimen (3D+RBV) and TPV+pegIFN/RBV in pegIFN/RBV-experienced HCV GT1-infected pts without cirrhosis.

Methods: This open-label trial included 148 HCV GT1-infected prior pegIFN/RBV relapsers, partial responders, and null responders without cirrhosis. Pts received 3D+RBV for 12 weeks or TPV+pegIFN/RBV for 12 weeks and pegIFN/RBV for an additional 12–36 weeks (total treatment duration 24–48 weeks). Pts were randomized 2:1 to 3D+RBV or TPV+pegIFN/RBV. Primary endpoint was SVR12. Pts will be followed for 48 weeks post-treatment.

Results: Pts were stratified by HCV subtype (1a, 1b) and prior pegIFN/RBV response. Demographic/baseline characteristics were balanced between arms. SVR4 and SVR12 rate was 99.0% for 3D+RBV (Table). SVR4 rate was 68.1% for TPV+pegIFN/RBV; SVR12 rate for TPV+pegIFN/RBV will be presented. In each arm, nearly half the pts were prior null responders to previous pegIFN/RBV treatment. In prior null responders, SVR4/SVR12 rate was 100% (49/49) for 3D+RBV and SVR4 rate was 56.5% (13/23) for TPV+pegIFN/RBV. Rates of any AE, serious AE, AE leading to discontinuation, and AE leading to RBV dose modification were significantly lower for 3D+RBV compared to TPV+pegIFN/RBV (Table). Frequency and severity of RBV-associated AEs, such as anemia, were significantly lower for 3D+RBV compared to TPV+pegIFN/RBV.

BIBLIOGRAFÍA

8

BIBLIOGRAFÍA

1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-73.
2. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004;39:5-19.
3. Koutsoudakis G, Forns X, Perez-Del-Pulgar S. [The molecular biology of hepatitis C virus]. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:280-93.
4. Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein: intriguing properties and functional relevance. *FEMS Microbiol Lett* 2001;202:149-56.
5. McLauchlan J. Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that modulates cellular processes. *J Viral Hepat* 2000;7:2-14.
6. Tello D, Rodriguez-Rodriguez M, Yelamos B, et al. Expression and structural properties of a chimeric protein based on the ectodomains of E1 and E2 hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Protein Expr Purif* 2010;71:123-31.
7. Pavlovic D, Neville DC, Argaud O, et al. The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6104-8.
8. Griffin SD, Beales LP, Clarke DS, et al. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. *FEBS Lett* 2003;535:34-8.
9. Phan T, Beran RK, Peters C, Lorenz IC, Lindenbach BD. Hepatitis C virus NS2 protein contributes to virus particle assembly via opposing epistatic interactions with the E1-E2 glycoprotein and NS3-NS4A enzyme complexes. *J Virol* 2009;83:8379-95.
10. Murray CL, Jones CT, Rice CM. Architects of assembly: roles of Flaviviridae non-structural proteins in virion morphogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:699-708.
11. Li S, Ye L, Yu X, et al. Hepatitis C virus NS4B induces unfolded protein response and endoplasmic reticulum overload response-dependent NF-kappaB activation. *Virology* 2009;391:257-64.

12. Ishii K, Tanaka Y, Yap CC, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T. Expression of hepatitis C virus NS5B protein: characterization of its RNA polymerase activity and RNA binding. *Hepatology* 1999;29:1227-35.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-42.
14. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-57.
15. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77-87.
16. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet* 2012;380:2063-6.
17. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, et al. [Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:90-5.
18. Mena A, Moldes L, Meijide H, et al. Seroprevalence of HCV and HIV infections by year of birth in Spain: impact of US CDC and USPSTF recommendations for HCV and HIV testing. *PLoS One* 2014;9:e113062.
19. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:5-33.
20. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
21. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-77.
22. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006;13:34-41.
23. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-98, vi.

24. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:559-65.
25. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-8.
26. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007;196:1474-82.
27. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-46.
28. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
29. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
30. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1017-29.
31. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:S6-9.
32. Quan VM, Go VF, Nam le V, et al. Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern Vietnam: a case-control study. *AIDS Care* 2009;21:7-16.
33. Garten RJ, Lai S, Zhang J, et al. Rapid transmission of hepatitis C virus among young injecting heroin users in Southern China. *Int J Epidemiol* 2004;33:182-8.
34. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2008;198:683-6.

35. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 1:S33-42.
36. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
37. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, 3rd, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfecting veterans. *Clin Infect Dis* 2014;58:719-27.
38. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015.
39. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007;46:622-30.
40. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47-55.
41. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.
42. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfecting patients: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160:369-79.
43. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:658-66.
44. de Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J, et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2008;15:427-33.

45. Pawlotsky JM. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015.
46. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
47. McHutchison JG, Ware JE, Jr., Bayliss MS, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001;34:140-7.
48. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
49. Innes HA, McDonald SA, Dillon JF, et al. Toward a more complete understanding of the association between a hepatitis C sustained viral response and cause-specific outcomes. *Hepatology* 2015.
50. Craxi AP, Wedemeyer H, Bjoro K, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
51. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
52. 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.
53. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
54. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
55. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
56. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
57. Hezode 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.

58. European Medicines Agency (EMA). Sovaldi®. EPAR-Ficha técnica. (Consultado en Junio 2015, disponible en

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.)

59. European Medicines Agency (EMA). Olysio®. EPAR-Ficha técnica. (Consultado el Junio 2015, disponible en

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.)

60. European Medicines Agency (EMA). Daklinza®. EPAR-Ficha técnica. (Consultado el Junio 2015, disponible en

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.)

61. European Medicines Agency (EMA). Harvoni®. EPAR-Ficha técnica. (Consultado el Junio 2015, disponible en

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.)

62. European Medicines Agency (EMA). Viekirax®. EPAR-Ficha técnica. (Consultado el Junio 2015, disponible en

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.)

63. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483-93.

64. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889-98.

65. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983-92.

66. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014;384:1756-65.

67. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
68. Sulkowski MS, Jacobson IM, Nelson DR. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:1560-1.
69. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A Clinician's Guide to Drug-Drug Interactions with Direct Acting Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2015.
70. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:333-41.
71. Marquez B, Van Bambeke F. ABC multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Curr Drug Targets* 2011;12:600-20.
72. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620-8.
73. Kunze A, Huwylar J, Camenisch G, Gutmann H. Interaction of the antiviral drug telaprevir with renal and hepatic drug transporters. *Biochem Pharmacol* 2012;84:1096-102.
74. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgara VM, Hussaini T. Drug Interactions With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Implications for HIV and Transplant Patients. *Ann Pharmacother* 2015;49:674-87.
75. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014;60:872-84.
76. Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, et al. The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1365-72.
77. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, et al. Prevalence of drug-drug interactions upon addition of simeprevir- or sofosbuvir-containing treatment to medication profiles of patients with HIV and hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31:189-97.

78. Adherence to long term therapies: evidence for action. In: Organization WH, ed.; 2003.
79. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press 1979.
80. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
81. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C - building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:14-27.
82. Lopez San Roman A. [Treatment adherence, treatment adherence or treatment compliance?]. *Rev Clin Esp* 2006;206:414.
83. Wagner GJ. Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16:599-608.
84. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
85. Castera L, Constant A, Henry C, et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1223-30.
86. Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S23-7.
87. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
88. Sola R, Galeras JA, Montoliu S, et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:393-400.
89. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.

90. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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.
91. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002;37:500-6.
92. De Maria N, Colantoni A, Idilman R, Friedlander L, Harig J, Van Thiel DH. Impaired response to high-dose interferon treatment in African-Americans with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002;49:788-92.
93. Lo Re V, 3rd, Amorosa VK, Localio AR, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis* 2009;48:186-93.
94. Sievert W, Buti M, Agarwal K, et al. Adherence with telaprevir bid vs. q8h dosing in treatment-naïve HCV-infected patients: results from the Phase III OPTIMIZE Study. *The International Liver Congress 2013. Abstract 906.*
95. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:16-27.
96. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 2015;313:1232-9.
97. Hassanein T, Roberts S, Shafran SD, et al. Adherence to Ombitasvir/Paritaprevir/r, Dasabuvir, and Ribavirin is >98% in the SAPPHIRE-I and SAPPHIRE-II Trials. *The International Liver Congress 2015. Abstract 908. Journal of Hepatology* 2015;62:S685.
98. Wagner GJ, Ryan GW. Hepatitis C virus treatment decision-making in the context of HIV co-infection: the role of medical, behavioral and mental health factors in assessing treatment readiness. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S190-8.
99. Mehta SH, Genberg BL, Astemborski J, et al. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health* 2008;33:126-33.
100. Mathes T, Antoine SL, Pieper D. Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:203.

101. Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafiadi I, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naive and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2005;12:91-5.
102. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-9.
103. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:103-12.
104. Knott A, Dieperink E, Willenbring ML, et al. Integrated psychiatric/medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2254-62.
105. Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:257-65.
106. Dieperink E, Ho SB, Tetrack L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:237-40.
107. el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002;123:476-82.
108. Fireman M, Indest DW, Blackwell A, Whitehead AJ, Hauser P. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 5:S286-91.
109. Anand BS, Currie S, Dieperink E, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-16.
110. Weiss JJ, Bhatti L, Dieterich DT, et al. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:289-93.

111. Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int* 2011;31:516-24.
112. Lo Re V, 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:353-60.
113. Tanioka D, Iwasaki Y, Araki Y, et al. Factors associated with adherence to combination therapy of interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C: importance of patient's motivation and physician's treatment experience. *Liver Int* 2009;29:721-9.
114. Evon DM, Esserman DA, Bonner JE, Rao T, Fried MW, Golin CE. Adherence to PEG/ribavirin treatment for chronic hepatitis C: prevalence, patterns, and predictors of missed doses and nonpersistence. *J Viral Hepat* 2013;20:536-49.
115. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol* 2008;14:6195-203.
116. Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368-73.
117. Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203; author reply
118. Wagner G, Chan Osilla K, Garnett J, et al. Patient Characteristics Associated with HCV Treatment Adherence, Treatment Completion, and Sustained Virologic Response in HIV Coinfected Patients. *AIDS Res Treat* 2011;2011:903480.
119. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443-51.
120. Bruce RD, Eiserman J, Acosta A, Gote C, Lim JK, Altice FL. Developing a modified directly observed therapy intervention for hepatitis C treatment in a

- methadone maintenance program: implications for program replication. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38:206-12.
121. Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007;41:1116-23.
122. Paterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S103-6.
123. Ouwens M, Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, Grol R. Integrated care programmes for chronically ill patients: a review of systematic reviews. *Int J Qual Health Care* 2005;17:141-6.
124. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización junio 2008). 2008. (Disponible en <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesidadcyrc2008adherenciaTAR.pdf>.)
125. Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334-40.
126. Curcio F, Di Martino F, Capraro C, et al. Together ... to take care: multidisciplinary management of hepatitis C virus treatment in randomly selected drug users with chronic hepatitis. *J Addict Med* 2010;4:223-32.
127. Neri S, Bertino G, Petralia A, et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e210-7.
128. Larrey D, Salse A, Ribard D, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:781-5.
129. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of provider type on hepatitis C outcomes with boceprevir-based and telaprevir-based regimens. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:329-35.

130. Belperio PS, Backus LI, Ross D, Neuhauser MM, Mole LA. A population approach to disease management: hepatitis C direct-acting antiviral use in a large health care system. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:533-40.
131. Mohammad RA, Bulloch MN, Chan J, et al. Provision of clinical pharmacist services for individuals with chronic hepatitis C viral infection: Joint Opinion of the GI/Liver/Nutrition and Infectious Diseases Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2014;34:1341-54.
132. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
133. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:699-709.
134. Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B. Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:88-93.
135. Thevenot T, Cadranel JF, Di Martino V, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377-83.
136. Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Ballesteros AL, et al. Influence of the type of pegylated interferon on the onset of depressive and neuropsychiatric symptoms in HIV-HCV coinfecting patients. *AIDS Care* 2007;19:138-45.
137. Galan RJ, Cidoncha EC, Martin MF, Rodriguez CC, Almeida CV, Verdugo RM. Antiviral regimen complexity index as an independent predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2013;19:448-53.
138. Juneja M, Euliano R, Satoskar R, Lewis JH. Polypharmacy and comorbidity are associated with a lower early virologic response in hepatitis C patients treated with first generation protease inhibitor triple therapy: a preliminary analysis. *Dig Dis Sci* 2013;58:3348-58.

139. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39:2-17.
140. Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, Van der Linden BJ. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. *Psychosomatics* 2001;42:411-5.
141. Lauffenburger JC, Mayer CL, Hawke RL, Brouwer KL, Fried MW, Farley JF. Medication use and medical comorbidity in patients with chronic hepatitis C from a US commercial claims database: high utilization of drugs with interaction potential. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014.
142. Gonzalez-Colominas E, Sola R, Barrantes-Gonzalez M, Salas E. [Prevalence of potential interactions between antiretroviral therapy and boceprevir or telaprevir in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:350-1.
143. University of Liverpool HIV & Hepatitis Pharmacology <group Drug Interaction Charts. (Consultado el 1 de Junio 2014, disponible en <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>.)
144. Toronto General Hospital. Hepatitis C Drug information for Healthcare professionals. Drug interaction tables. (Consultado el 1 de Agosto 2015, disponible en <http://www.hcvdruginfo.ca/tables.html>.)
145. Lexicomp Online. (Consultado el 10 Agosto 2015, disponible en <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>.)
146. Micromedex Solutions. Truven Health. (Consultado el 10 de Agosto 2015, disponible en www.micromedex.com.)
147. Gonzalez-Colominas E, Broquetas T, Retamero A, et al. Evaluation of adherence to treatment with telaprevir and boceprevir using different adherence thresholds. The International Liver Congress 2015. Abstract 846. *Journal of Hepatology* 2015;62:S656.
148. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-76.

149. Velosa J, Serejo F, Marinho R, Nunes J, Gloria H. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1853-61.
150. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36-42.
151. Kanter CT, Luin M, Solas C, Burger DM, Vrolijk JM. Rhabdomyolysis in a hepatitis C virus infected patient treated with telaprevir and simvastatin. *Ann Hepatol* 2014;13:452-5.
152. Van den Eynde E, Ferrer E, Podzamczer D. Acute renal failure and liver toxicity in an HIV/hepatitis C coinfecting patient receiving telaprevir and boosted atazanavir. *AIDS* 2014;28:1538-9.
153. Keating GM. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. *Drugs* 2014;74:1127-46.
154. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir Harvoni or Sovaldi in combination with another direct acting antiviral drug.
155. Townsend K, Petersen T, Gordon L, et al. Effect of HIV Co-infection on Adherence to a 12-week regimen of HCV Therapy with Ledipasvir/Sofosbuvir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015. Poster 692.
156. Kohli A, Osinusi A, Sims Z, et al. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet* 2015;385:1107-13.