

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 telaprevir⁸⁻¹²

FAR	Inhibidores de la proteasa													
	ATV/r	LPV/r	FPV/r	DRV/r	SQV/r	EFV	NVP	ITINAN	ETV	ITIANt	IE	II	ITIAN	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)	33 (50)	15 (22,7)
BOC	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR ^a	PER	NR	PER	PER	PER
TVR	PER	NR	NR	NR	NR	Dosis	NR	NR	PER	PER	NR	PER	PER	PER
	(8,11)	(8,11)	(8,11)	(8,11)	(8,11)	1-125 mg/8 h (8,11)	(11)	(11)	(12)	(8,11)	(11)	(8,11)	(11)	(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; ITIANt: inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; MVC: maraviroc; NR: asociación no recomendada; NVP: nevirapina; PER: asociación permitida; RTG: 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 potenciales 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 establecidas en cuanto al manejo de estas interacciones 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 crónica 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 misma 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}.