



UNIVERSITAT DE
BARCELONA


Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

Patricia Amorós Reboredo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Tractament de
l'hepatitis C crònica amb
agents antivirals
directes en pacients
majors de 65 anys

TESI DOCTORAL

DOCTORANDA **PATRICIA AMORÓS REBOREDO**

DIRECTORES **DRA. DOLORS SOY MUNER** I **DRA. SABELA LENS GARCÍA**

PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA I RECERCA TRANSLACIONAL



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Barcelona, 2020

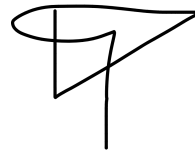
Autorització de les directores de tesi

La Dra. Dolors Soy Muner, farmacèutica clínica, consultora sènior i cap de servei del Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la memòria de tesi titulada *Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys*, presentada per la Patrícia Amorós Reboredo per optar al títol de Doctora en Medicina, ha estat realitzada sota la meva supervisió. Un cop acabada, autoritzo la seva presentació per a que sigui avaluada pel tribunal corresponent.

I per a que així quedi constància a efectes oportuns, signo el present document a Barcelona, setembre del 2020.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script that appears to be 'Dolors Soy Muner'.

Dra. Dolors Soy Muner

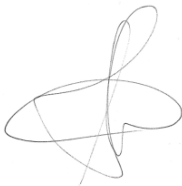
Autorització de les directores de tesi

La Dra. Sabela Lens García, hepatòloga, especialista del Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la memòria de tesi titulada *Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys*, presentada per la Patrícia Amorós Reboredo per optar al títol de Doctora en Medicina, ha estat realitzada sota la meva supervisió. Un cop acabada, autoritzo la seva presentació per a que sigui avaluada pel tribunal corresponent.

I per a que així quedi constància a efectes oportuns, signo el present document a Barcelona, setembre del 2020.



Dra. Sabela Lens García

Agraïments

A les meves directores de tesi. A la Dolors, pel seu acompanyament i formació, i a la Sabela, per la seva disponibilitat i dedicació des del primer dia. He après molt al vostre costat i em sento molt afortunada de que m'hagueu ajudat. Moltes gràcies per haver-me guiat i aconsellat d'una manera tan senzilla, i per tot l'esforç que hi heu dedicat.

A tot l'equip del Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic, amb el que m'he format i ara treballo, especialment a la Carme, al Carles, a la Laura, al Josep Miquel, a la Neni i a la Carla.

A tot l'equip d'hepatologia de l'Hospital Clínic, per haver-me acollit i recolzat.

A la Marta, pel seu recolzament, encoratjament i generositat. T'ho he repetit moltes vegades, però has estat una gran *coach*. A la Conxita pel seu suport i col·laboració. Tot un plaer haver-vos conegut i compartit coneixements i experiències. Em va impulsar a aconseguir-ho.

A l'Ana i el Jesús per haver compartit i après conjuntament. A la Nadia, per la seva calma i recolzament.

A la Sandra, per les seves estones de reflexió i diversió.

A les meves amigues de sempre i a les que he conegut recentment a les estones de parc.

A la meva mare, pel seu acompanyament, força i perseverança. Ets tot un exemple a seguir.

Al meu pare, pel que en vaig aprendre, especialment a riure.

A les meves germanes i germans, per les oportunitats que m'heu donat.

Als meus nebots i neboda, perquè he après amb vosaltres.

A tota la meva família, des dels que ja no hi són fins als que hi han passat a formar part poc a poc.

Al Francesc, per escoltar-me i facilitar-me les coses. Per la seva col·laboració i recolzament. Per ajudar-me i comprendre'm quan ho he necessitat. Gràcies.

Al Roc i a l'Elna, per la seva paciència, i per la felicitat que transmeten. Gràcies a vosaltres aprenc cada dia.

A totes les persones que han participat en algun moment en la meva trajectòria donant-me consell o recolzament. Especialment als pacients, que van ser-ho.

Per què és sovint una bona pregunta. Hi ha preguntes que són com començar un viatge. Surts amb els ulls i les orelles obertes i vas d'una pregunta a una altra, i no s'acaba mai! Les respostes són sovint com el final d'un viatge. A vegades una resposta fa malbé un viatge. Les preguntes no necessiten tenir sempre una resposta.

Lorenz Pauli
Rigo i Roc (2019)

Abreviatures

AAD	Antivirals d'acció directa
ACB	<i>Anticholinergic Cognitive Burden</i>
ACOVE	<i>Assessing Care of Vulnerable Elders</i>
ADN	Àcid desoxiribonucleic
ADS	<i>Anticholinergic Drug Scale</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AINE	Antiinflamatori no esteroïdal
ALT	Alanina aminotransferasa
ARN	Àcid ribonucleic
ARS	<i>Anticholinergic Risk Scale</i>
BADRI	<i>Brighton Adverse Drug Reactions Risk</i>
CHC	Carcinoma hepatocel·lular
CIRS	<i>Cumulative illness rating scale</i>
CLcr	Aclariment de creatinina
CRG	<i>Clinical Risk Groups</i>
CYP	Citocrom
DCV	Daclatasvir
dL	Decilitre
DSV	Dasabuvir
EA	Esdeveniment advers
ELB	Elbasvir
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FORTA	<i>Fit fOR The Aged</i>
GLE	Glecaprevir
GRZ	Grazoprevir
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzim A
IBP	inhibidor de la bomba de protons
IF	Interacció farmacològica
INR	Raó Internacional Normalitzada
ISMP	Institut per a l'ús Segur de Medicaments
LDV	Ledipasvir
MAI	<i>Medication Appropriateness Index</i>
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
mg	Mil·ligrams
NORGEP	<i>Norwegian General Practice Criteria</i>
OBV	Ombitasvir
OMS	Organització Mundial de la Salut
PIB	Pibrentasvir
PPI	Prescripció potencialment inadequada
PRISCUS	<i>Potentially Inappropriate Medications in the Elderly</i>
PRM	Problema relacionat amb medicaments
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RAM	Reacció adversa a medicaments
RVS	Resposta viral sostinguda
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SPPB	Short Physical Performance Battery

START	<i>Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment</i>
STOPP	<i>Screening Tool of Older Person's Prescriptions</i>
STOPPFrail	<i>Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy</i>
VEL	Velpatasvir
VHA	Virus de l'hepatitis A
VHB	Virus de l'hepatitis B
VHC	Virus de l'hepatitis C
VHD	Virus de l'hepatitis D
VHE	Virus de l'hepatitis E
VOX	Voxilaprevir

Sumari

RESUM	17
1. INTRODUCCIÓ	23
1.1. Seguretat en l'ús de medicaments i envelliment de la població	25
1.1.1. La farmacovigilància com a prioritat mundial	25
1.1.2. Identificar als pacients amb risc de reaccions adverses a medicaments	35
1.1.3. Adequació dels tractaments	41
1.1.4. Heterogeneïtat de la població geriàtrica i fragilitat	50
1.1.5. Canvis en la farmacocinètica i la farmacodinàmica relacionats amb l'edat i amb la malaltia hepàtica	52
1.1.7. Valoració de la càrrega anticolinèrgica	60
1.2. Infecció crònica pel virus de l'hepatitis C	63
1.2.1. El virus de l'hepatitis C: estructura viral i epidemiologia	63
1.2.2. Història natural de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C	66
1.3. Tractament de l'hepatitis C crònica	70
1.3.1. Evolució del tractament de l'hepatitis C crònica	70
1.3.2. Nous antivirals d'acció directa	72
1.3.3. Dades dels assaigs clínics	76
1.3.4. Dades de la pràctica clínica real	85
1.3.5. Factors a tenir en compte abans d'iniciar un tractament antiviral	86
1.3.6. Característiques dels antivirals i risc d'interaccions farmacològiques	86
1.4. Maneig i tractament de l'hepatitis C crònica en la població geriàtrica	92
1.4.1. Envelliment de la població i impacte en la infecció pel virus de l'hepatitis C	92
1.4.2. Limitacions dels assaigs clínics per la poca representació de la població geriàtrica	96
1.4.3. Continuitat en l'atenció al pacient geriàtric amb hepatitis C crònica	101
2. HIPÒTESI DE TREBALL	107
3. OBJECTIUS	111

4.	CÒPIA DELS ESTUDIS ORIGINALS	115
5.	DISCUSSIÓ	137
5.1	Població d'estudi	141
5.2	Comorbiditats	144
5.3	Eficàcia dels tractaments en la població estudiada	146
5.4	Seguretat dels tractaments antivirals en la població estudiada i rellevància de l'educació farmacoterapèutica	149
5.5	Polifarmàcia i seguretat	155
5.6	Càrrega anticolinèrgica	161
5.7	Fortaleses i limitacions de la present memòria doctoral	164
6.	CONCLUSIONS	169
7.	BIBLIOGRAFIA	175

RESUM

ANTECEDENTS DEL TEMA

En els últims anys els agents antivirals directes aprovats pel tractament de l'hepatitis C han permès l'accés al tractament a grups de pacients que anteriorment no es tractaven pel risc que comportava l'ús d'esquemes amb interferó, incloent als pacients d'edat avançada. Es desconeix si l'alta prevalença de comorbiditats i la polimediació dels pacients d'edat avançada poden estar associades a més esdeveniments adversos i a una disminució en l'eficàcia del tractament, ja que els pacients majors de 65 anys no es veuen representats en els assaigs clínics. És conegut que els pacients d'edat avançada acostumen a tenir un risc superior de reaccions adverses a medicaments, entre elles les que presenten efectes anticolinèrgics. Per aquest motiu diversos anticolinèrgics s'han llistat com a medicaments potencialment inadequats en pacients geriàtrics i actualment existeixen diverses escales per mesurar la càrrega anticolinèrgica que mostren diferències en els medicaments que inclouen, la puntuació i la potència anticolinèrgica que atribueixen a cada medicament.

HIPÒTESI DE TREBALL

Reconèixer la influència de les comorbiditats i la tolerància als possibles esdeveniments adversos dels nous tractaments amb antivirals d'acció directa pot ajudar en l'optimització del tractament de l'hepatitis C en aquests pacients.

Els pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C poden estar rebent altres medicaments amb efectes anticolinèrgics que poden influir en la seguretat del tractament. Un enfocament multidisciplinar amb la presència d'un farmacèutic clínic a l'equip pot ajudar a millorar l'atenció als pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C.

OBJECTIUS

Avaluar l'impacte de les comorbiditats i les interaccions farmacològiques en l'eficàcia i la tolerabilitat dels antivirals d'acció directa pel tractament de l'hepatitis C crònica en la població geriàtrica.

Determinar la prevalença de càrrega anticolinèrgica, relacionada amb medicació crònica, en pacients d'edat avançada tractats amb antivirals d'acció directa, i els factors de risc associats, així com analitzar les conseqüències en la seguretat dels tractaments.

METODOLOGIA

Estudi retrospectiu observacional en un hospital universitari de tercer nivell. Mitjançant el programa informàtic utilitzat per a la prescripció i preparació de medicaments es van identificar tots els pacients que havien estat tractats amb antivirals de acció directa associats o no a ribavirina, al centre, des d'abril de 2015 a març del 2016. Es van recollir variables clíniques i demogràfiques, incloent la presència de comorbiditats. També els factors virològics i clínics relacionats amb la infecció pel virus de l'hepatitis C. Les comorbiditats es van analitzar segons els valors de *Clinical Risk Group*, que classifiquen als pacients segons la presència de malalties cròniques. Es van recollir variables farmacològiques, com el nombre de medicaments concomitants, el tipus de medicament, i es va classificar als pacients segons el grau d'exposició a polifarmàcia (entesa com la presa de cinc o més medicaments), així com es va considerar el risc d'interaccions farmacològiques. La presència de càrrega anticolinèrgica es va valorar amb tres escales validades diferents: l'*Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB)*, l'*Anticholinergic Risk Scale (ARS)* i l'*Anticholinergic Drug Scale (ADS)*. L'eficàcia dels tractaments es va avaluar segons la resposta viral sostinguda la setmana 12 després de finalitzar el tractament, classificant els pacients en tres grups d'edat (65 a 74, 75 a 79 i ≥ 80 anys). L'anàlisi en seguretat va incloure dades especificades a la història clínica i les notificacions d'esdeveniments adversos registrades a la mateixa. Els resultats en seguretat es van analitzar d'acord amb la presència o no de

medicaments anticolinèrgics, cirrosi, alta comorbiditat i interaccions farmacològiques.

RESULTATS

Es van identificar 261 pacients, amb una edat promig de 71 anys, sent el 61% dones. La prevalença de cirrosi era alta (74%) i el genotip 1b el predominant (n=232; 89%). Un elevat nombre de pacients (n=126; 48%) havia fracassat a un tractament anterior amb interferó i 22 pacients (8%) havien rebut un trasplantament de fetge prèviament. El 90% dels pacients prenen medicació concomitant. La resposta viral sostinguda global va ser del 96.9%, sense diferències entre les cohorts d'edat. Tampoc es van observar diferències en eficàcia tenint en compte la presència de cirrosi o haver rebut un tractament previ. El 86% dels pacients va presentar algun esdeveniment advers, majoritàriament fatiga i símptomes gastrointestinals o dèrmics. Tots els pacients que van presentar algun esdeveniment advers greu (6.5%) tenien una alta comorbiditat associada. Entre els pacients que prenen almenys un medicament crònic (90%), es va observar una elevada presència de polifarmàcia, amb un 47% d'aquests prenent cinc o més fàrmacs concomitants. Els fàrmacs més observats com a medicació crònica van ser els diürètics i els psicolèptics. Un elevat nombre de pacients presentava risc d'interaccions farmacològiques tot i que aquestes no es van relacionar amb pitjors resultats terapèutics. Pel que fa a la prevalença de càrrega anticolinèrgica, els resultats

van ser diferents segons l'escala de mesura utilitzada essent similars les escales ACB i ADS (35.2% i 34.3%) i lleugerament superiors respecte a l'escala ARS (10.6%). Per a totes les escales es va fer palesa la relació entre comorbiditat i presència de medicació amb càrrega anticolinèrgica, posant de manifest que els pacients amb més comorbiditat presenten més risc de rebre tractaments amb efectes anticolinèrgics. En la present tesi les tres escales valorades han mostrat resultats diferents i només l'escala *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) ha mostrat relació significativa entre càrrega anticolinèrgica i esdeveniments adversos.

CONCLUSIONS

Els antivirals d'acció directa són efectius i ben tolerats en pacients majors de 65 anys. Els pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C són pacients complexos i amb múltiples comorbiditats que reben altres medicaments, alguns dels quals amb efectes anticolinèrgics, que poden influir en la seguretat del tractament. L'eficàcia dels tractaments no s'ha vist influenciada per l'edat, ni per la presència o absència de cirrosi, així com tampoc per haver rebut anteriorment tractament antiviral. El nombre d'esdeveniments adversos greus augmenta amb la comorbiditat i el nombre de medicaments concomitants associats. No es poden extreure conclusions pel que fa a quina mesura de càrrega anticolinèrgica representa el millor valor pronòstic. Per tal d'oferir un tractament antiviral òptim, la coordinació entre

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

els hepatòlegs i els farmacèutics clínics recolzats en un equip multidisciplinari és necessària.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. SEGURETAT EN L'ÚS DE MEDICAMENTS I ENVELLIMENT DE LA POBLACIÓ

1.1.1. LA FARMACOVIGILÀNCIA COM A PRIORITAT MUNDIAL

Les intervencions sanitàries es realitzen amb l'objectiu de beneficiar al pacient, però també poden produir dany, que afortunadament, la majoria de vegades és evitable.(1) S'estima que la meitat dels medicaments es prescriuen, es dispensen o es venen de manera inapropiada, sent causa d'aquest dany evitable. Com que els medicaments són la intervenció terapèutica més freqüent, assegurar un ús segur de medicaments i tenir processos per millorar la seguretat dels medicaments han de ser considerats d'una importància rellevant.(1) Per aquest motiu, l'Organització Mundial de la Salut (OMS), va publicar el tercer repte en seguretat del pacient global: *Medication without harm*, al març del 2017, amb l'objectiu de reduir el dany greu, evitable, relacionat amb els medicaments, el 50% els propers 5 anys a nivell mundial.(1) El document es basa en que els errors no són evitables, però sovint estan provocats per sistemes sanitaris dèbils, per tant el repte és reduir-ne la freqüència i l'impacte.(1–3) Suggereix prioritzar els pacients per protegir-los del dany mentre es maximitza el benefici dels medicaments, concretament, les situacions d'alt risc, la polifarmàcia i les transicions assistencials. (1–3)

La **farmacovigilància** és la ciència i les activitats relacionades amb la detecció, l'avaluació, la comprensió i la prevenció d'efectes posteriors o qualsevol altre problema relacionat amb els medicaments.(1) La farmacovigilància és essencial perquè la informació sobre els possibles esdeveniments adversos del nou medicament, recollida durant la fase de desenvolupament, sol ser incompleta a causa d'un nombre limitat de pacients i la durada dels assaigs. No només ajuda la detecció precoç, sinó que també identifica els factors de risc i el mecanisme subjacent a les reaccions adverses.

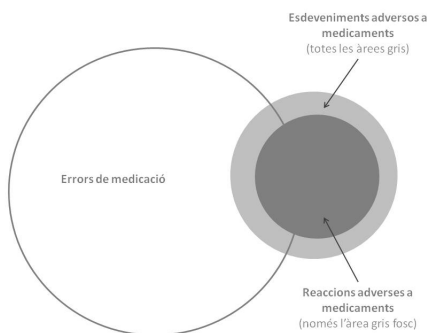


Figura 1. Adaptada de Nebeker, J. (2004). Relació entre errors de medicació, esdeveniments adversos i reaccions adverses a medicaments.

Un **esdeveniment advers**

(EA) és qualsevol esdeveniment mèdic en un pacient o individu inclòs en un programa d'investigació clínica al que se li ha administrat un producte farmacèutic i que

no necessàriament té una relació causal amb aquest tractament. Un esdeveniment advers pot ser, per tant, qualsevol signe desfavorable i inesperat (inclòs un descobriment anormal de dades de laboratori, per exemple), un símptoma o una malaltia associada temporalment amb l'ús d'un medicament, estigui o no relacionat amb el medicament.(4) Un esdeveniment

advers és un terme descriptiu ampli que inclou qualsevol adversitat que passi a un pacient. (Figura 1) Pot ocórrer com a conseqüència d'una malaltia, d'un procediment o d'una reacció adversa als medicaments.(5) No sempre és possible, sense més investigacions, saber si l'esdeveniment advers ha estat degut a un medicament. Els EAs poden ser resultat d'un error de medicació o d'una reacció adversa a medicaments on no hi ha hagut error.

Una **reacció adversa a medicaments** (RAM) és una resposta nociva i no desitjada a un medicament que es produeix a dosis normalment utilitzades en persones per a la profilaxi, diagnòstic o tractament de la malaltia o per a la modificació de funcions fisiològiques.(4) Els elements essencials d'aquesta definició són la naturalesa farmacològica de l'efecte, que el fenomen no és desitjat i que no és degut a una sobredosi deliberada. En termes més simples, una RAM és un esdeveniment advers amb una relació causal a un fàrmac.(5)

La taxa d'ingressos hospitalaris per RAM se situa al voltant del 16,6% en pacients d'edat avançada, comparat amb el 4,1% en pacients joves, sent el 88% de les RAMs considerades com evitables.(6,7) Estudis dissenyats específicament en pacients geriàtrics mostren que el 24% dels pacients són admesos a l'hospital per una RAM (8) i el 14% experimenten alguna RAM durant l'ingrés.(9,10)

Una **reacció adversa inesperada** és una reacció adversa, la naturalesa o la gravetat de la qual no és coherent amb el que es descriu al prospecte o a l'autorització del producte (Fitxa tècnica del medicament), ja que no s'atribueix a les característiques farmacoterapèutiques del medicament.(11)

A més a més, les RAM es poden classificar principalment en dos tipus: A i B.

(i) Les de tipus A fan referència a aquelles que s'associen amb l'acció farmacològica del fàrmac i són relacionades amb la dosi. Aquestes acostumen a ser les més freqüents (fins al 80% de les RAM)(5), previsibles, i amb una baixa mortalitat.(10) Com a exemples de RAM de tipus A es troben la toxicitat de digoxina, la síndrome serotoninèrgica pels inhibidors selectius del receptor de serotonina, o els efectes anticolinèrgics dels antidepressius tricíclics.(10)

(ii) Les de tipus B no es relacionen amb l'acció farmacològica del fàrmac, i sovint es produeixen per un efecte immunològic, són poc freqüents però més greus que les de tipus A.(10) Un exemple de RAM tipus B és la hipersensibilitat a penicil·lina.

A banda d'aquests dos tipus principals de RAM, hi ha les de tipus C, D, E i F.

(Taula 1) Les de tipus C s'associen amb el tractament de llarga durada i es relacionen amb la dosi acumulada (ex: supressió hipotàlem-hipòfisi-adrenal). Mentre que les de tipus D esdevenen en algun moment després de l'ús del fàrmac i sovint es relacionen amb la dosi però són poc freqüents (ex: discinèsia

tardana després de l'ús de psicòtrops). Les de tipus E es produeixen en el moment de retirar el fàrmac (ex: isquèmia miocardiàca després de retirar un β -bloquejant), tot i que també són infreqüents.(10) A diferència d'aquestes, les de tipus F moltes vegades són causades per una interacció farmacològica, depenen de la dosi i es produeixen sovint.(10)

Tipus de RAM	Característiques	Exemples
A: Relacionades amb la dosi (80% de totes les RAM)	Conseqüència directa de l'acció del fàrmac Previsibles i evitables	Hipoglicèmia per insulina Necrosi hepàtica per paracetamol
B: No relacionades amb la dosi	No relacionades amb l'efecte habitual del fàrmac Difícils de preveure Dependents de l'hoste Inclou reaccions idiosincràtiques i al·lèrgies	Rash induït per fàrmac Augment de la vulnerabilitat dels eritròcits per dany oxidatiu en pacients amb dèficit de Glucosa-6-fosfat deshidrogenasa
C: Relacionades amb la dosi i la durada	Relacionades amb la durada del tractament i la llarga exposició al fàrmac	Nefropatia analgèsica Discinèsia tardana per antipsicòtics
D: Relacionades amb la durada	Observades per exposició perllongada o exposició en un moment crític	Risc augmentat de càncer endometri per tamoxifè Efecte teratogen dels fàrmacs
E: Suspensió	Observades en aturar sobtadament un tractament	Hipertensió per suspensió de clonidina

F: Fracàs inesperat del tractament (freqüents)	Sovint causades per interaccions farmacològiques	per Dosi inadequada d'un anticonceptiu particularment s'utilitza amb determinats inductors enzimàtics
---	--	---

Taula 1: Classificació de les reaccions adverses a medicaments, adaptada de Rehan, H. (2009) i Edwards, I. (2000).

Les reaccions adverses als medicaments no solen presentar-se amb resultats clínics o de laboratori singulars i potser es confonen amb la progressió de la malaltia. Els professionals sempre haurien de considerar la possibilitat d'algun esdeveniment farmacològic advers en el diagnòstic diferencial, fins i tot si no s'ha informat prèviament del medicament prescrit. Les característiques que poden ajudar a diferenciar una reacció adversa d'un esdeveniment no relacionat amb el fàrmac inclouen les següents:(5)

- Relació temporal adequada: els símptomes que es produeixen poc després de la presa d'un medicament se solen connectar fàcilment amb el seu ús, per exemple anafilaxi aguda. Tot i això, diagnosticar símptomes per un ús d'un medicament a llarg termini requereix un nivell considerable de sospita i sovint és complicat.
- Possibilitat d'esdeveniment: és fàcil diagnosticar un esdeveniment que deriva d'una propietat farmacològica coneguda del fàrmac. No obstant això, el reconeixement pot ser difícil a no ser que hi hagi hagut informes previs de reaccions similars.

- Exclusió d'altres causes — Sovint s'han d'excloure altres possibilitats per fer un diagnòstic d'un esdeveniment farmacològic advers, per exemple hepatotoxicitat induïda per un medicament.
- Dades de laboratori: a vegades, el diagnòstic es pot inferir per concentracions plasmàtiques elevades de fàrmacs o per histopatologia; per exemple digoxina, liti.
- Naturalesa de l'esdeveniment: algunes reaccions se es poden detectar com a conseqüència de la prescripció de determinats fàrmacs, per exemple: antihistamínics pel tractament d'erupcions, rash maculopapulars.
- Retirada i reintroducció: poden ser proves de diagnòstic útils. Tanmateix, la retirada pot ser que no sigui possible si el fàrmac no té substitució. De la mateixa manera, reintroduir el medicament té les seves pròpies limitacions per qüestions ètiques relatives a l'adequació d'exposar el pacient a danys posteriors.

Tot i que és impossible evitar completament les RAM, tenir un bon historial mèdic que inclogui tots els medicaments prescrits, sospitar de reaccions poc favorables als fàrmacs, l'ús prudent dels medicaments i familiaritzar-se amb els efectes secundaris i les interaccions en les que poden estar implicats, pot ser útil per prevenir les RAM.(5) Documentar esdeveniments adversos sobre medicaments pot ajudar a prevenir la reaparició de danys. La notificació

espontània de les presumptes reaccions als medicaments per part de professionals de la salut, inclosos metges, farmacèutics, infermeres i altres professionals constitueix el mètode més comú utilitzat per a generar dades de seguretat. Un dels principals obstacles d'aquest sistema de notificació espontània és la infranotificació de RAMs, precisament pel fet de que és espontània i completament voluntària.(5)

L'avaluació de la causalitat té com a objectiu determinar la probabilitat de que un medicament específic sigui responsable de l'esdeveniment advers a aquest. Per fer-ho hi ha diferents eines, entre elles el sistema de la OMS(12) i l'algoritme de Naranjo(13). D'aquesta manera una RAM es pot classificar en dubtosa, possible, probable o definida. A més a més, hi ha disponibles algoritmes per definir les RAMs per infradosificació o omissió de tractament, com l'algoritme de Hallas,(14), així com altres per valorar si una RAM s'hauria pogut prevenir, com l'algoritme de Schumock-Thornton.(15)

Un **error de medicació** es pot definir com a qualsevol esdeveniment evitable que pot provocar un consum inadequat de medicaments o dany al pacient mentre el medicament està sota el control del professional sanitari o del pacient. Aquests esdeveniments poden estar relacionats amb la pràctica professional, els productes sanitaris, els procediments i els sistemes.(16) Menys de l'1% dels errors de medicació causen danys, no obstant això, aproximadament el 25% dels esdeveniments adversos a medicaments es

deuen a errors de medicació.(5) La identificació i minimització dels errors de medicació representa una prioritat mundial per optimitzar el tractament amb antivirals d'acció directa (AAD) a causa del seu impacte en la morbiditat, el pronòstic i la càrrega sanitària de l'hepatitis C.(17) En conseqüència, l'OMS promou activitats per detectar errors de medicació que condueixen a reaccions adverses als medicaments re-avaluant els informes de seguretat dels casos individuals presentats a través de sistemes d'informació espontània.(17)

L'Institut per a l'ús Segur de Medicaments (ISMP) també classifica la gravetat dels errors de medicació per tal d'estandarditzar la seva detecció, anàlisi i registre i per millorar la seguretat dels pacients.(18)

Un **esdeveniment advers greu o les reaccions adverses greus** són qualsevol incidència mèdica que a qualsevol dosi produeix la mort, posa en perill la vida, requereix hospitalització o prolongació de l'hospitalització existent, produeix una discapacitat/incapacitat persistent o significativa, o una anomalia congènita/defecte de naixement.(4)

La recerca en seguretat dels medicaments post-autorització és crítica per la pràctica clínica diària, especialment pels medicaments aprovats recentment, ja que permet comprendre l'ús dels medicaments en "vida real" i protegir als pacients de possibles danys que no han estat identificats als estudis previs a

l'autorització.(19) L'agència americana d'aliments i medicaments, *Food and Drug Administration* (FDA), ha posat èmfasi en la importància del seguiment dels esdeveniments adversos a medicaments (EAs), tant en la fase de pre-autorització com en la post, i s'han invertit molts esforços per aconseguir l'objectiu.(19) En la vigilància pre-autorització, els esdeveniments adversos potencials s'identifiquen durant la realització dels assaigs clínics i s'inclouen a la descripció tècnica del medicament. Tot i això, la informació dels assaigs clínics és limitada, com s'ha comentat anteriorment, perquè inclouen relativament pocs pacients, comparant amb tota la població, i és difícil aconseguir una mostra diversa en molts d'ells, amb una durada limitada, que no permet identificar els EAs que tenen un període d'aparició llarg.(19) A més a més, la població d'estudi dels assaigs clínics sovint no cobreix tots els grups especials, pel que els EAs identificats sovint no es poden generalitzar a grups minoritaris, com els nens o altres poblacions.(19) Per aquests motius, la vigilància post-autorització és imprescindible per la recerca en farmacovigilància. (19)

1.1.2. IDENTIFICAR ALS PACIENTS AMB RISC DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS

Recentment, diferents autors han elaborat unes guies per prevenir RAMs quan es prescriuen medicaments a pacients geriàtrics. Concretament, assenyalen que la prevenció depèn en la consideració de diferents factors en relació amb la malaltia principal, comorbiditats, funció cognitiva, objectius del tractament, funció renal, fàrmacs prescrits, i vigilància dels efectes del tractament.(20) Entre els diferents factors que s'han relacionat amb els esdeveniments adversos, n'hi ha que depenen del pacient, com la polifarmàcia, l'edat extrema (neonat, pediàtric, geriàtric), la comorbiditat (insuficiència renal i/o hepàtica), la gravetat de la malaltia, la presència d'al·lèrgies, la farmacocinètica i la farmacodinàmica; i altres que depenen del medicament, especialment del tipus de medicament (anticoagulants, antimicrobians, etc.) (21)

- Pel que fa al tractament de la malaltia principal, s'han de seleccionar aquells fàrmacs que són reconeguts com a més eficients i segurs per aquella malaltia. Tot i això, també és necessari recordar que els medicaments no són l'única possibilitat per tractar al pacient.
- No cal tractar tots els símptomes.
- La fragilitat és un factor de risc que s'ha de considerar.
- La funció cognitiva s'ha d'avaluar.

- S'ha d'explicar repetidament al pacient, a la família i al cuidador la importància de no ometre cap dosi i complir amb l'esquema terapèutic.
- S'ha de fer una valoració global del tractament d'acord amb les expectatives i l'esperança de vida del pacient.
- Tenir sempre en compte la funció renal del malalt.
- Si es disposa de dades de concentració de fàrmac en sang, la vigilància terapèutica és la millor base per modificar el tractament, especialment quan es prescriuen fàrmacs amb un estret marge de seguretat, com antiarítmics, antiepilèptics, antibacterians, immunosupressors i alguns fàrmacs anti-cancerosos.
- S'han de sospitar els problemes d'adherència.
- Són d'elecció els fàrmacs amb esquemes d'administració senzills.
- El nombre de fàrmacs prescrits ha de ser el mínim possible.
- Els tractaments s'han de revalorar periòdicament en termes d'esdeveniments adversos i efectes terapèutics.
- Quan s'ha de retirar un tractament s'ha de vigilar per prevenir una síndrome de retirada.
- Un símptoma pot ser la conseqüència adversa d'un fàrmac. Pel que sovint la retirada és més adequada que l'addició d'un nou fàrmac.

Per tal d'identificar a aquells pacients que presenten un major risc de patir RAMs, cal identificar i valorar altres factors, com identificar als pacients fràgils i valorar la complexitat del pacient i la seva funció cognitiva (20). També és útil conèixer el seu entorn i la capacitat per seguir correctament el tractament.

El concepte de fragilitat va ser desenvolupat per Fried *et al.*, identificant cinc punts que permeten classificar els pacients en fràgils, pre-fràgils o en forma.(22) Aquesta puntuació ha estat validada en diferents poblacions geriàtriques i s'ha associat de manera significativa amb caigudes, mobilitat i mortalitat.(23) El concepte fragilitat fa referència a vulnerabilitat, i l'aplicació de valoracions geriàtriques i la identificació de pacients fràgils pot millorar els resultats en salut.(24) Pel que fa a la farmacoteràpia, la fragilitat juga un paper clau en la tolerància als fàrmacs i identificar als pacients fràgils ajuda a adequar el tractament farmacològic.(24) Recentment, alguns autors han proporcionat informació per tal d'entendre els mecanismes de la fragilitat i poder desenvolupar estratègies preventives pels pacients geriàtrics que es troben en etapa pre-fràgil.(25)

Els pacients amb comorbiditat o discapacitat pot ser que no siguin fràgils i els pacients fràgils pot ser que no tinguin discapacitat. La valoració de la fragilitat permet la identificació dels factors de risc potencialment modificables mitjançant intervencions clíniques i terapèutiques.(26)

Federico *et al.* han descrit la relació significativa entre comorbiditat i fragilitat, tant pel que fa a presència de comorbiditat i fragilitat com pel seu nivell de gravetat.(26) En el seu estudi, mostren com el grup de pacients no cirròtics sorprenentment són més fràgils que els pacients amb cirrosi compensada, i aquesta s'associa a gravetat de comorbiditat, principalment per l'alta prevalença de malaltia cardiovascular en els pacients no cirròtics. També atribueixen l'efecte de la comorbiditat sobre la fragilitat a la composició del cos i probablement als efectes adversos de la medicació concomitant.(26)

Entre les eines per valorar la complexitat dels pacients es troben els *Clinical Risk Groups* (CRG), que són agrupadors de morbiditat que permeten classificar els pacients segons la seva malaltia crònica per tal d'establir el risc clínic associat a l'ús de recursos sanitaris. (Taula 2) Aquests agrupadors informen de l'estat de salut individual i de la gravetat de la malaltia, tenint en compte si la malaltia és aguda o crònica i el nombre d'òrgans o sistemes afectats. Les persones es classifiquen en CRG de l'1 al 9 segons el seu estat de salut i amb un segon nombre (/01-06) d'acord amb el nivell de gravetat. (27,28)

CRG 1	Sa
CRG 2	Malaltia aguda
CRG 3	Malaltia crònica menor
CRG 4	Múltiples malalties cròniques menors

CRG 5	Malaltia crònica significativa
CRG 6	Malaltia crònica significativa en 2 òrgans
CRG 7	Malaltia crònica significativa en 3 o més òrgans
CRG 8	Neoplàsia
CRG 9	Condicció catastròfica

Taula 2: Classificació dels Clinical Risk Groups (CRG) segons els estats de salut

Hi ha altres eines, com la *Cumulative illness rating scale* (CIRS), utilitzada en alguns estudis on es relaciona fragilitat i cirrosi en pacients d'edat avançada i hepatitis C.(26)

La dificultat de diferenciar els símptomes induïts per fàrmacs dels no relacionats amb aquests per obtenir un diagnòstic mèdic sovint provoca l'addició d'un nou medicament per tractar símptomes, el que augmenta el risc d'aparició d'interaccions farmacològiques (IFs) i RAMs. Aquest procés es coneix com a "prescripció en cascada".(29) Per tant, en un intent de millorar el reconeixement de RAMs en gent gran, la seva detecció hauria de formar part de l'ampli enfocament diagnòstic. En pacients d'edat avançada que prenen medicaments, el diagnòstic diferencial sempre ha d'incloure la possibilitat de RAMs.

Una possible estratègia per reduir l'aparició de RAMs és identificar a aquells pacients que estan en risc de patir-ne i orientar recursos addicionals cap a

aquest grup. Com exemple d'aquest enfocament podríem trobar que quan s'identifica a un pacient amb risc, l'equip mèdic, d'infermeria i/o farmacèutic presten una atenció addicional a tots els medicaments que rep el pacient.(29)

Entre les eines per identificar els pacients que poden estar patint una RAM es troben diferents escales, com la *GerontoNET ADR risk score* (30), *Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI)* (31) i *Geriatric ADE Risk Score* (32). Aquestes escales consten d'unes variables a les quals se'ls adjudica una puntuació per estratificar als pacients segons el risc de RAM en el moment de l'ingrés en un centre hospitalari.

(i) Pel que fa a *GerontoNET ADR risk score*, inclou el nombre de fàrmacs, la presència d'insuficiència cardíaca, malaltia hepàtica, multimorbiditat, insuficiència renal i els antecedents de RAM.(30)

(ii) L'escala *BADRI* inclou la presència d'hiperlipidèmia, l'ús de vuit o més fàrmacs, la durada d'ingrés igual o superior a 12 dies, l'ús d'antidiabètics i un elevat recompte de glòbuls blancs a l'ingrés (31)

(iii) El *Geriatric ADE Risk Score* té en compte el nombre de medicaments, l'ús d'antipsicòtics i la utilització recent d'anticoagulants.(32)

1.1.3. ADEQUACIÓ DELS TRACTAMENTS

La prescripció potencialment inadequada (PPI) es pot definir com aquella on els riscos superen els beneficis esperats i/o existeixen alternatives més eficaces i segures per la mateixa indicació.(33) Diversos estudis de prevalença de PPI en diferents entorns mostren un ús significatiu d'aquests medicaments.(33–36)

S'han utilitzat diferents tipus d'intervencions per tal de reduir la PPI en pacients geriàtrics, com per exemple la prescripció de medicaments que introdueixen un risc significatiu d'EAs quan existeix evidència d'una alternativa terapèutica més efectiva, amb menor risc, per tractar la mateixa patologia.(36)

Entre aquestes intervencions es poden trobar:

- (i) la revisió de la medicació liderada per un farmacèutic clínic,
- (ii) intervencions educatives,
- (iii) eines per detectar PPI en pacients geriàtrics com sistemes informàtics de suport a les decisions clíniques, i
- (iv) intervencions dels serveis de medicina geriàtrica.(29)

També les estratègies per millorar l'adherència al tractament així com facilitar que el pacient entengui i conegui la medicació, amb un etiquetatge adequat,

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

Elderly-friendly, poden ser útils per reduir el risc d'EAs en pacients geriàtrics.(37)

i. Revisió periòdica de la medicació, equip amb un farmacèutic clínic

Els equips multidisciplinaris permeten el maneig de la complexitat del pacient geriàtric a diversos nivells, incloent la farmacoteràpia. Un punt clau en la prevenció de RAMs es relaciona amb el fet de que la complexitat mèdica dels pacients geriàtrics s'ha de considerar abans de prescriure un tractament farmacològic per tal de minimitzar el risc de malaltia produïda pel fàrmac. El maneig mèdic integrat es basa en un flux d'informació entre els metges especialistes, infermeres, farmacèutics clínics, equips d'atenció primària i farmacèutics comunitaris. El seu ús ha mostrat beneficis en termes de reducció del temps d'estada hospitalària quan s'incorpora com a pràctica habitual, augmenta el temps entre consultes i redueix el nombre de reingressos a l'hospital.(29,38)

L'enfocament tradicional de les malalties del pacient i les seves necessitats no dona informació suficient, pel que una valoració geriàtrica integral pot ser necessària per tal d'optimitzar la qualitat de la prescripció.(29) Un estudi que valora l'efecte de la valoració geriàtrica integral associada a l'enfocament en equip multidisciplinar, comparat amb pràctica clínica habitual, mostra una

reducció del 35% en el risc de RAM greu i una reducció significativa en la utilització innecessària i potencialment inadequada de fàrmacs, així com en el nombre de patologies per omissió de medicaments associades significativament amb la intervenció.(39)

Una revisió de la medicació completa és una activitat multidisciplinar on es consideren els riscos i els beneficis de cada medicament conjuntament amb el pacient/cuidador i es prenen decisions sobre el tractament a seguir.(1) La revisió de la medicació liderada per un farmacèutic pot augmentar la seguretat del pacient pel que fa a l'adequació dels fàrmacs i la seva dosificació òptima.(24)

Diferents estudis han avaluat l'impacte de revisar la medicació sobre els esdeveniments adversos en pacients geriàtrics amb demència,(40,41) càncer,(34,42,43) presència de polifarmàcia,(44) en etapa final de vida,(45,46) que ingressen a un hospital,(38,47–52) o durant les transicions assistencials.(53,54) Els diferents autors dels estudis van identificar i realitzar intervencions millorant la prescripció de medicaments, adequant-los a les necessitats dels pacients,(40,41) van associar la polifarmàcia amb la prolongació de l'estada hospitalària i l'aparició d'esdeveniments adversos a medicaments,(34,38,44,45,51) conclouent que la participació del farmacèutic clínic pot identificar els riscos i reduir els resultats negatius relacionats amb medicaments.(38,42,43,54) (Taula 3) Pel que fa a l'hepatitis C, al 2009

diferents autors van descriure la necessitat de que el farmacèutic clínic participés dins l'equip multidisciplinar per tal d'educar i informar als pacients, així com recolzar als prescriptors revisant i millorar les potencials interaccions i dosis omeses, i els problemes relacionats amb l'adquisició de medicaments, demostrant beneficis sobre el tractament però identificant encara barreres pel que fa a la facilitat de la integració a l'equip.(55,56) Recentment, i especialment amb l'arribada dels antivirals d'acció directa, el rol del farmacèutic clínic en l'atenció al pacient amb hepatitis C ha quedat demostrat millorant la seguretat dels tractaments, la satisfacció dels pacients i reduint els costos sanitaris.(57,58)

Risc farmacològic	Possible intervenció
Errors de medicació	<ul style="list-style-type: none">- Introduir símbols en l'etiquetatge i especificar moments del dia per prendre el fàrmac- Dissenyar formes farmacèutiques i envasos per pacients geriàtrics amb discapacitat- Considerar interaccions amb altres fàrmacs i malalties
Baixa adherència al tractament	<ul style="list-style-type: none">- Reduir la càrrega farmacològica revisant periòdicament els fàrmacs administrats i assegurar que només s'administrin els necessaris

-
- Assegurar-se de que l'efecte del fàrmac administrat és important pel pacient (ex: qualitat de vida vs augment de supervivència)
 - Educar als pacients i cuidadors sobre l'objectiu i l'ús del medicament prescrit

Coneixement insuficient del perfil de seguretat del fàrmac en pacients geriàtrics fràgils

- Incloure a pacients geriàtrics fràgils a assaigs clínics i avaluar la seguretat en aquests pacients de manera específica
- Analitzar, avaluar i realitzar periòdicament senyals de detecció en casos descrits de pacients geriàtrics prenent múltiples medicaments i/o amb múltiples comorbiditats i comunicar-ne els resultats
- Incloure aspectes específics referents a pacients geriàtrics fràgils en les guies de tractament
- Proporcionar detalls addicionals en l'etiquetatge sobre l'ús del fàrmac, els beneficis i riscos per als pacients geriàtrics

Benefici insuficient del fàrmac vs risc

- Utilitzar guies, sistemes d'alerta i revisions periòdiques de la medicació per identificar aquells fàrmacs en què els riscos poden superar els beneficis
 - En el pla de maneig dels riscos del fàrmac, considerar incloure mesures de minimització de riscos i activitats de
-

Taula 3: Estratègies per optimitzar l'ús de fàrmacs en pacients geriàtrics fràgils. Adaptada de Furlan, G. (2020).

Durant les últimes dècades, la professió farmacèutica ha passat de la perspectiva tradicional orientada al fàrmac cap a un enfocament centrat en el pacient.(59) L'atenció farmacèutica que proporcionen els farmacèutics clínics té per objectiu millorar els resultats i la seguretat de la teràpia farmacològica. El procés d'atenció farmacèutica consisteix a obtenir la història farmacològica del pacient, revisar la medicació, dissenyar un pla farmacològic (en consens amb el malalt/cuidador i altre personal sanitari: metge, infermera, fisioterapeuta...) i fer-ne el seguiment corresponent en temps i eficàcia.(60)

El moment d'iniciar el tractament per l'hepatitis C pot ser un bon moment per revisar el tractament dels pacients geriàtrics, tenint en compte l'experiència dels professionals i els recursos dels que es disposa en l'entorn hospitalari, tenint present els diagnòstics, la funcionalitat del pacient i el pronòstic de les diferents afeccions que presenta el malalt.

ii. Intervencions educatives

Només un estudi avalua l'impacte de les intervencions educatives sobre la identificació i prevenció d'esdeveniments adversos a medicaments, on els autors van observar una reducció dels esdeveniments després d'un programa específic educatiu.(61) El programa consistia en que un metge i una infermera elaboraven recomanacions escrites i verbals i les facilitaven a l'equip, que podia incloure altres metges, infermeres i farmacèutics, per tal d'adaptar-ne els hàbits de prescripció. El grup control no rebia cap recomanació sobre els seus patrons de prescripció en la gent gran. L'educació durava una setmana i es formava a l'equip en la prescripció en geriatria, els esdeveniments adversos, com prevenir-los i identificar-los. L'equip formador emfatitzava en els riscos associats amb diversos medicaments, com els antiinflamatoris, les benzodiazepines, i els medicaments anticolinèrgics, ja que s'han relacionat amb esdeveniments adversos en pacients geriàtrics. També discutien sobre l'ús d'opiàcis i la necessitat de prevenir el restrenyiment quan s'utilitzen. Finalment, s'informava als prescriptors d'estimar el filtrat renal quan es prescrivien fàrmacs que requerien ajust en insuficiència renal. L'estudi va concloure que els programes educatius poden reduir la prevalença d'esdeveniments adversos en un 14% i millorar la prescripció per part dels facultatius.(61) Tot i que calen més recursos per implantar aquests programes, la intervenció pot ser efectiva.

iii. Eines per detectar PPI en pacients geriàtrics

Hi ha nombrosos instruments de prescripció per tal de guiar als professionals sanitaris sobre com evitar els tractaments potencialment inadequats, que es categoritzen com a: (i) explícits, que es centren en els fàrmacs i en la malaltia, són fàcils d'implementar i no requereixen conèixer la història clínica del pacient, però no tenen en compte l'estat del pacient ni la seva comorbiditat, i (ii) implícits, que es basen en opinions clíniques, tenint en compte la perspectiva del pacient, però requereixen un entrenament i són més laboriosos. Entre els explícits, s'inclouen els criteris de Beers,(62,63) els STOPP/START (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*),(64,65) i els criteris FORTA (*Fit fOR The Aged*).(66) També eines com l'ACOVE (*Assessing Care of Vulnerable Elders*),(67) NORGEP (*Norwegian General Practice Criteria*),(68) i la llista PRISCUS (*Potentially Inappropriate Medications in the Elderly*).(35) Recentment s'han desenvolupat també els criteris STOPPfrail (*Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy*).(69) En utilitzar una eina implícita es té en compte la informació clínica de cada pacient per valorar l'adequació del tractament.

El *Medication Appropriateness Index* (MAI) representa una eina implícita completa i validada.(70) És una valoració de la prescripció que inclou un conjunt de processos basats en l'avaluació de fins a deu elements (com la

indicació, l'efectivitat, la dosi, les IFs, la durada i el cost, entre d'altres), generant una puntuació que resumeix l'adequació del tractament. Les limitacions de l'índex estan relacionades amb el temps que cal dedicar al seu càlcul i que no té en compte la infraprescripció.

Tot i l'ampli ventall d'eines disponibles, aquestes s'han d'utilitzar tenint en compte al pacient i dins una valoració multidisciplinària.

iv. Sistemes informàtics

Els sistemes de suport en les decisions clíniques informatitzats es basen en programari interactiu dissenyat per ajudar als professionals a prescriure correctament, amb l'objectiu de reduir els errors de prescripció, millorar l'adequació de la prescripció, i finalment intentar reduir les malalties iatrogèniques. Aquests programes donen recolzament, al moment, per prescriure implementant diferents algorismes i eines que permetin identificar prescripcions potencialment inadequades, interaccions farmacològiques, risc de malaltia iatrogènica, esquema farmacològic adequat i tractaments contraindicats. Els sistemes de prescripció informatitzats han demostrat el potencial de canviar principalment el comportament del proveïdor sanitari. També hi ha estudis que demostren el seu èxit en determinats fàrmacs o tipus de malalties, com la detecció d'esdeveniments adversos relacionats amb la càrrega anticolinèrgica gràcies a un sistema d'alertes que identifica la

presència de sedació, restrenyiment, símptomes ortostàtics i efectes anticolinèrgics i serotoninèrgics.(29,71)

La limitació principal dels sistemes basats en la prescripció informatitzada està relacionada amb la seva naturalesa no estandarditzada, ja que tots utilitzen diferents tipus d'eines o algoritmes depenent de l'entorn o la població considerada. A més a més, com es focalitzen principalment en aspectes farmacològics, sovint no valoren la relació de pacients geriàtrics amb comorbiditat, no reconeixen síndromes geriàtriques ni els deterioraments en múltiples sistemes (per exemple, deterioraments cognitius i funcionals).(29)

1.1.4. HETEROGENEÏTAT DE LA POBLACIÓ GERIÀTRICA I

FRAGILITAT

L'envelliment és un procés dinàmic on es redueix la massa corporal, conjuntament amb canvis en el volum aparent de distribució de determinats fàrmacs, la modificació de l'aclariment renal i l'alteració en les dianes terapèutiques.(37) Aquests canvis poden estar associats amb respostes inesperades a fàrmacs, així com fracàs terapèutic i reaccions adverses a medicaments.(37) Les persones d'edat avançada formen una població heterogènia des del punt de vista fisio-patològic que va des de persones sanes

en salut fins a aquelles amb múltiples malalties que requereixen l'ús simultani de múltiples medicaments.(37)

Els pacients d'edat avançada poden presentar el que es coneix com a síndromes geriàtriques, que fan referència a condicions que no es poden classificar com a malalties però que són molt prevalents, multifactorials, associades amb diverses comorbiditats i resultats negatius, i només es tracten des d'un punt de vista multidimensional. Són per exemple el deliri, les caigudes, el mareig i la incontinència urinària.(23) Per tal de caracteritzar l'heterogeneïtat de la població geriàtrica, els biomarcadors validats poden ser una eina, com els marcadors moleculars (per exemple la longitud dels telòmers), però no reflecteixen les funcions físiques o cognitives.(23) Una característica típica de l'envelliment i rellevant en els pacients amb malalties hepàtiques és la sarcopènia, la pèrdua progressiva de massa muscular esquelètica i força, que comporta una disminució de la mobilitat i consegüentment també una pèrdua d'independència.(23)

La fragilitat es pot definir com la síndrome biològica en la que hi ha una disminució de les reserves i de la resistència als factors d'estrès, causant vulnerabilitat. Diversos estudis han demostrat que la fragilitat es relaciona amb resultats clínics negatius, com augment de risc de síndromes geriàtriques, incapacitat, hospitalització i mortalitat.(26,72)

Actualment estem davant la situació paradoxal on els nous fàrmacs contribueixen a augmentar l'esperança de vida i per tant la població que es considera geriàtrica, encara que no s'hagin fet assaigs clínics o hagin estat insuficients en aquest grup de pacients. Les característiques farmacològiques, socials i logístiques fan que haguem de mirar als pacients geriàtrics com una població especial que s'ha d'exposar als fàrmacs amb especial precaució.

1.1.5. CANVIS EN LA FARMACOCINÈTICA I LA FARMACODINÀMICA RELACIONATS AMB L'EDAT I AMB LA MALALTIA HEPÀTICA

L'edat es relaciona amb canvis en els sistemes biològics, immunològics, i moleculars que generen una alteració en la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels medicaments.(23) Els pacients d'edat avançada presenten canvis que inclouen la disminució de l'aigua corporal i de la massa magra, l'augment de l'adipositat, una disminució de la funció renal, de la motilitat gàstrica, del flux sanguini hepàtic, dels mecanismes homeostàtics i de la densitat de receptors.(73)

Pel que fa a la farmacodinàmica, en referència a l'afinitat d'unió a receptors, canals o altres llocs d'acció i les cascades d'activació conseqüents, l'edat avançada comporta un menor nombre de sinapsis cerebrals i una disminució

de la seva funció d'unió, esdevenint en una menor senyalització als receptors.(24) Aquest fet explica, en part, l'alta sensibilitat a benzodiazepines i opiacis que presenten els pacients geriàtrics, per exemple.(24) La fragilitat té un paper en els efectes farmacodinàmics dels fàrmacs, especialment en els que actuen sobre el sistema nerviós central.(24) Es creu que és degut a la disminució de la reserva homeostàtica, que és la incapacitat de fer front a canvis ràpids i als estressos externs.(24)

Pel que fa a la farmacocinètica, amb el descens de la funció hepàtica i renal, aquestes vies d'eliminació es troben alterades i disminuïdes.(23,24) Per la funció renal, l'estimació de la taxa de filtració glomerular representa adequadament l'eliminació dels fàrmacs i la dosi es pot ajustar a partir d'aquest biomarcador de manera relativament senzilla i acurada.(24) En canvi, la funció hepàtica pel que fa al metabolisme dels fàrmacs és difícil de caracteritzar, amb una lleugera relació entre els tests clínics de funció hepàtica (ex: transaminases) i/o el resultat del *Child-Pugh* (74) i les semivides d'eliminació dels fàrmacs que presenten metabolisme hepàtic. Independentment d'aquests factors, l'eliminació dels fàrmacs coneguts com d'alta extracció hepàtica (per exemple morfina i fentanil) depèn directament del flux sanguini hepàtic, que es troba considerablement disminuït en la gent gran.(24)

La morfologia i les funcions del fetge així com dels altres òrgans canvia amb l'edat.(75) El metabolisme hepàtic dels fàrmacs fase I (de primer pas) es troba disminuït en els pacients d'edat avançada, possiblement per una reducció del volum del fetge i del flux hepàtic, implicant una reducció del metabolisme hepàtic dels fàrmacs. També el metabolisme dels fàrmacs amb baix metabolisme fase I hepàtic acostuma a estar disminuït per la reducció del volum del fetge. Estudis previs suggereixen que el metabolisme dels fàrmacs està reduït fins a un 30% per sobre dels 70 anys, i que la reducció del citocrom P450 pot contribuir a la disminució del metabolisme dels fàrmacs. S'ha vist que l'activitat d'aquest citocrom és un 32% més baixa en pacients majors de 70 anys respecte als pacients de 20-29 anys.(75)

A més a més, els pacients amb malaltia hepàtica avançada poden tenir el procés d'absorció alterat amb un augment de la biodisponibilitat del fàrmac, i la fracció lliure de fàrmacs que s'uneixen altament a proteïnes plasmàtiques es troba augmentada en pacients amb hipoalbuminèmia.(76) També els pacients amb cirrosi acostumen a tenir un aclariment hepàtic disminuït com a conseqüència del menor flux de sang hepàtic i la menor activitat dels enzims de fase I. Els canvis en la farmacodinàmica són també prevalents en els pacients amb cirrosi hepàtica.(76)

S'han realitzat pocs estudis farmacocinètics en pacients fràgils, però els pocs disponibles mostren una disminució de l'eliminació dels fàrmacs en aquests

pacients.(24) Els pacients fràgils tenen menor massa muscular i major contingut de greix, que implica un major volum de distribució pels fàrmacs lipofílics (la majoria dels que actuen a nivell de sistema nerviós central) i per tant un augment de la semivida d'eliminació d'aquests. (24) Addicionalment, l'activitat de l'esterasa plasmàtica es troba alterada en els pacients fràgils, particularment, s'ha demostrat una disminució de l'eliminació del metabolisme de fase II (com la glucoronidació).(24)

L'edat comporta canvis fisiològics, entre ells, una homeostasi danyada, que és destacable pels esdeveniments adversos a fàrmacs.(23) Per exemple, els efectes antihipertensius poden provocar hipotensió ortostàtica i risc de caigudes, els efectes antihistamínics excés de sedació, els efectes sedants risc de caigudes, i els efectes anticolinèrgics deliri i demència.(23)

1.1.6. COMORBIDITAT I POLIFARMÀCIA

En els països d'economies avançades, l'atenció mèdica està dominada per una àmplia gamma d'afeccions cròniques per a les quals l'edat és amb molta diferència el factor de risc més gran, junt amb el càncer, les malalties del cor, les afeccions neurodegeneratives, l'osteoporosi, l'artritis, la diabetis, la sarcopènia i la degeneració macular.(77) A més, hi ha múltiples condicions

relacionades amb l'edat que impliquen deteriorament de la funcionalitat i que en conjunt poden donar lloc a fragilitat relacionada amb l'edat.(77) Per a alguns, l'envelliment és en si mateix una malaltia que es pot afegir a la llista, mentre que per a d'altres l'envelliment és el residu que es deixa quan es comptabilitzen cadascuna de les malalties.(77)

La polifarmàcia, entesa com l'ús concomitant i perllongat de cinc o més medicaments per un pacient, actualment es pot considerar que és un fenomen inevitable relacionat amb l'envelliment progressiu de la població.(78) Un estudi mostra que la prevalença de polifarmàcia en una població multiregional espanyola es va triplicar en el període del 2005 al 2015, amb un increment de fins a deu vegades de la població exposada a deu o més medicaments, terme definit com a polifarmàcia excessiva.(78) Tradicionalment, tant la recerca biomèdica com els models sanitaris, s'han focalitzat en intervencions sobre una sola patologia, i la polifarmàcia s'ha percebut com un sobre ús de medicaments, quan seria més útil percebre-la amb termes d'adequació, doncs en molts casos l'ús de diversos medicaments és necessari i beneficiós. Amb l'envelliment de la població, i la presència de més malalties cròniques de llarga durada, la prevalença de polifarmàcia augmenta (Figura 2) però la disponibilitat de guies clíniques per pacients d'edat avançada amb múltiple

morbiditat és limitada. La prescripció de medicaments es basa generalment en guies clíniques basades en l'evidència per una sola patologia, i no acostumen a tenir en compte la multimorbiditat. Com a

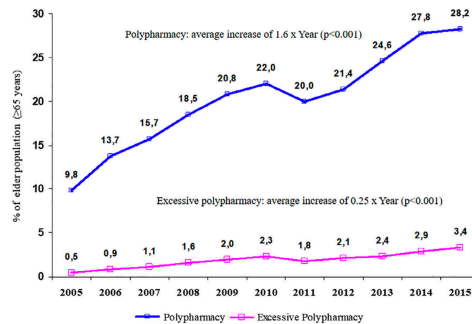


Figura 2. Hernandez-Rodriguez M. (2019). Evolució de la polifarmàcia en una població espanyola. [Figura]. Recuperada de <https://crai.ub.edu/> (amb permís dels autors)

conseqüència, els pacients acostumen a tenir prescrits diversos medicaments per especialistes diferents segons les guies específiques de la seva patologia, fet que en combinació fa el maneig d'una malaltia difícil i amb una alta probabilitat de causar dany.(1)

Les conseqüències de la polifarmàcia poden anar des de l'augment dels costos d'utilització sanitària, la disminució de l'estat funcional i cognitiu, el risc de caiguda, la no adherència als medicaments fins a l'aparició de les interaccions farmacològiques principals.(73)

La polifarmàcia pot posar en risc d'esdeveniments adversos al pacient i d'interaccions fàrmac-fàrmac quan no s'utilitza adequadament,(1) i s'associa a resultats negatius com caigudes, hospitalitzacions i mort.(24) Els d'esdeveniments adversos tant dels medicaments individualment com del conjunt dels medicaments i les interaccions s'han de tenir en compte en els

pacients d'edat avançada.(75) Els grups de pacients més vulnerables, polimedicats i susceptibles a interaccions farmacològiques, caigudes, esdeveniments adversos, dèficits cognitius, no adherència i estat nutricional deficitari, inclouen als pacients majors de 65 anys, especialment els que viuen en centres residencials.(1)

Un estudi mostra que per tractar o prevenir complicacions de la cirrosi, els fàrmacs més prescrits són els diürètics, anti-ulcerosos, laxants i la vitamina k, així com altres fàrmacs per tractar les comorbiditats extrahepàtiques, com insulina, antidiabètics orals, fàrmacs cardiovasculars (antagonistes del calci, inhibidors de l'enzim conversor d'angiotensina, antagonistes del receptor d'angiotensina) com també fàrmacs pel sistema nerviós (ansiolítics i hipnòtics) i pel sistema respiratori,(76) posant de manifest la relació entre el VHC i altres comorbiditats.

Amb l'envelliment, pot haver-hi canvis àmpliament reproduïbles en la manifestació de processos com la mort cel·lular programada (apoptosi) i la senescència replicativa (pèrdua progressiva del potencial proliferatiu de la cèl·lula, associada a una reducció i disfunció dels telòmers) o en els patrons d'expressió gènica.(77) Tot i que les malalties individuals són distintives per les seves patologies particulars en fase final, pot haver-hi un solapament considerable dins de la població en la mesura en què es troben lesions

patogèniques en etapa final en pacients amb diagnòstic de malaltia i en aquells que són simplement envellits.(77)

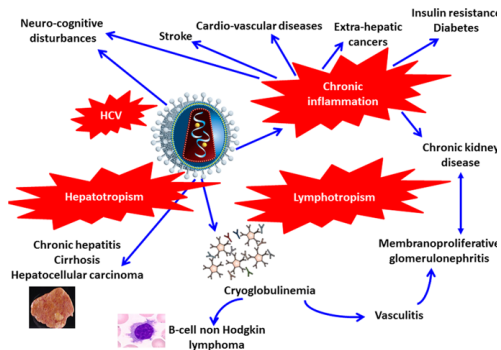


Figura 3. Pol, S. (2019). Manifestacions hepàtiques i extra-hepàtiques de la infecció pel virus de l'hepatitis C. [Figura]. Recuperada de <https://crai.ub.edu/> (amb permís dels autors)

A més del risc de progressió de la fibrosi hepàtica, desenvolupament de cirrosi y carcinoma hepatocel·lular, s'ha descrit que els pacients amb infecció crònica pel VHC també tenen un risc més gran de mort per malalties

extrahepàtiques com ara malalties circulatòries, malalties renals i càncers no hepàtics en comparació amb pacients no infectats pel virus.(79) (Figura 3) Per tant, la gestió d'aquestes comorbiditats és clau per prevenir la progressió de la malaltia i reduir la mortalitat tant per malalties hepàtiques com per malalties extrahepàtiques. No obstant això, l'ús de comedicació per tractar comorbiditats, independentment de que sigui a llarg termini o a curt termini, pot complicar el tractament del virus de l'hepatitis C (VHC) a causa del risc d'interaccions farmacològiques amb antivirals d'acció directa (AAD).(79,80) La situació és encara més difícil quan es tracta de pacients grans que acostumen a tenir més comorbiditats per les quals necessiten més medicaments.(79,81)

1.1.7. VALORACIÓ DE LA CÀRREGA ANTICOLINÈRGICA

A banda dels canvis farmacocinètics, els pacients d'edat avançada acostumen a tenir un risc superior de reaccions adverses a alguns tipus de medicaments, entre ells les que presenten efectes anticolinèrgics.(23)

L'acetilcolina és un neurotransmissor involucrat en molts processos fisiològics.(82) Un gran nombre de fàrmacs tenen activitat anticolinèrgica que no està relacionada amb el seu mecanisme primari d'acció, actuant sobre receptors muscarínics situats al cervell, cor, glàndules exocrines i múscul llis, els quals es descriuen com a esdeveniments adversos anticolinèrgics o antimuscarínics.(82–84) Aquests efectes inclouen sequedat bucal i ocular, visió borrosa, pell seca, restrenyiment, taquicàrdia, retenció urinària, sedació, inquietud, ansietat, confusió i deliri, entre d'altres.(82,84,85) La prevalença d'ús d'anticolinèrgics en pacients geriàtrics oscil·la entre el 8% i el 37%,(86) tot i que alguns autors apunten que se situa entre el 20 i el 50%,(87) augmentant la taxa de prescripció de càrrega anticolinèrgica amb l'edat.(85) Mentre que els fàrmacs anticolinèrgics són útils en condicions com la depressió, la incontinència urinària, la malaltia de Parkinson i els desordres gastrointestinals, el seu interval d'acció ampli a nivell del sistema nerviós central i perifèric pot resultar en esdeveniments adversos.(85) L'acumulació dels efectes de diversos fàrmacs amb propietats anticolinèrgiques que

bloquegen els receptors muscarínics del sistema nerviós es coneix com “càrrega anticolinèrgica”.(29,83) Els pacients d’edat avançada són més susceptibles a aquests efectes a causa de la disminució del metabolisme renal i hepàtic, així com l’augment de la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica. A banda dels efectes adversos tant centrals com perifèrics, diferents autors apunten que els anticolinèrgics poden exacerbar l’empitjorament físic i cognitiu, especialment amb el desenvolupament de demència.(88,89) Conseqüentment, diversos anticolinèrgics s’han llistat com a medicaments potencialment inadequats en pacients geriàtrics, tal com indiquen els criteris de Beers (62) i els STOPP (65).

Actualment existeixen diverses escales per mesurar la càrrega anticolinèrgica que mostren diferències en termes dels medicaments que inclouen, la puntuació i la potència anticolinèrgica que atribueixen a cada medicament.(83,85,90) Entre les més utilitzades es troben *l’Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale*, *l’Anticholinergic Risk Scale (ARS)* i *l’Anticholinergic Drug Scale (ADS)*.(85,91–95)

Una revisió sistemàtica i metanàlisi recent mostra l’associació positiva entre la càrrega anticolinèrgica i la mortalitat en pacients geriàtrics, sense poder definir una escala superior a les altres per a mesurar la càrrega anticolinèrgica.(85) Un dels riscos associats amb una major càrrega

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

anticolinèrgica en els pacients geriàtrics és la mortalitat, tot i que el grau de significació i robustesa d'aquesta associació varia entre estudis.(85)

1.2. INFECCIÓ CRÒNICA PEL VIRUS DE L'HEPATITIS C

1.2.1. EL VIRUS DE L'HEPATITIS C: ESTRUCTURA VIRAL I

EPIDEMIOLOGIA

L'hepatitis és una alteració inflamatòria del fetge que pot estar causada per diferents factors, entre ells, la infecció per un virus.(96) Hi ha diferents virus coneguts que poden causar hepatitis, els principals són el virus de l'hepatitis A (VHA), de l'hepatitis B (VHB), de l'hepatitis C (VHC), de l'hepatitis D (VHD) i el de l'hepatitis E (VHE).(97,98) Tots poden causar hepatitis aguda, però són fonamentalment el VHB, VHC i VHD els que acostumen a causar hepatitis crònica. D'aquests, el VHB i el VHC són responsables del 96% de la mortalitat per hepatitis víriques.(97) L'hepatitis vírica és la setena causa de mort en freqüència al món, superant al VIH, i entre els cinc agents vírics capaços de causar hepatitis, el virus de l'hepatitis C és un dels més letals. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que al 2015, 71 milions de persones tenien infecció pel VHC crònica arreu del món, entre les quals d'11 a 14 milions vivien a Europa, i que 399.000 van morir de cirrosi o carcinoma hepatocel·lular causat per la infecció del VHC.(96)

Pel que fa al virus de l'hepatitis C, la seva història comença l'any 1988 quan es va aïllar l'àcid desoxiribonucleic (ADN) complementari de la sang d'una persona infectada amb virus "no-A no-B", permetent l'aïllament de l'àcid

ribonucleic (ARN) viral i el desenvolupament de tests serològics diagnòstics.(99,100) Concretament, el VHC és un virus ARN petit de la família *Flaviviridae*, gènere *Hepacivirus*, embolcallat, de sentit positiu i de cadena simple.(99–101). El genoma del VHC és d'aproximadament 9600 nucleòtids de llarg, i conté regions 5' i 3' no traduïdes, al costat d'un marc de lectura obert que es tradueix a través d'un lloc d'entrada de ribosomes interns.(100,101) La poliproteïna resultant es processa per produir proteïnes estructurals (*core*, *E1* i *E2*) i no estructurals (*p7*, *NS2*, *NS3*, *NS4A*, *NS4B*, *NS5A* i *NS5B*). (99,100) Aquestes proteïnes contribueixen a diverses etapes del cicle viral del virus, incloent l'acoblament del virus, l'entrada i la fusió, la traducció de l'ARN, el processament post-traducció, la replicació del VHC, la producció i l'alliberament del virus.(102)

Una de les característiques del VHC és la seva heterogeneïtat genètica.(100)

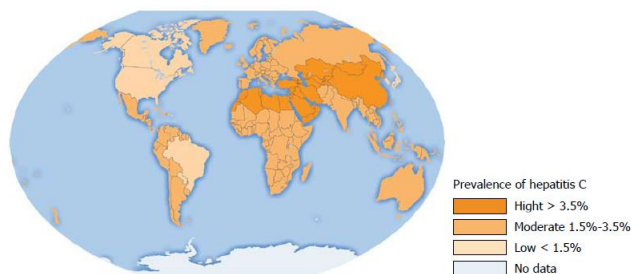


Figura 4. Morozov. (2018). Prevalença de la infecció pel virus de l'hepatitis C al món. [Figura]. Recuperada de <https://crai.ub.edu/> (amb permís dels autors)

D'aquest virus es coneixen 7 genotips i uns 100 subtipus diferents, amb una distribució

global regionalment diferent.(100,103) (Figura 4) Les infeccions pel VHC genotip 1 i genotip 3 són les més prevalents al món (46.2% i 30.1%

respectivament), els genotips 2, 4 i 6 són responsables d'aproximadament el 22.8% de les infeccions pel VHC, el genotip 5 es troba en un 1% de la població i el genotip 7 s'ha identificat en molt pocs pacients d'Àfrica central.(103) A Espanya, es coneix que el genotip més prevalent és l'1b (43,8%), seguit de l'1a (25,5%), el 3 (19,6%), el 4 (8%) i finalment el 2 (3,1%).(104)

La malaltia és similar pels diferents genotips però el genotip 3 s'ha associat a un major risc d'esteatosi hepàtica i progressió de la malaltia hepàtica.(100) És conegut que diferents factors de l'hoste influencien en l'eliminació espontània del virus i els resultats del tractament, incloent la genètica de l'hoste, de la que s'ha descrit els polimorfismes d'un únic nucleòtid a la regió gen IL28B al cromosoma 19, i altres factors, com el gènere, l'edat i la presència d'obesitat.(99,100)

El virus de l'hepatitis C té un llarg període d'incubació i es transmet per la sang, generalment pel consum de drogues injectables i per compartir el material d'injecció; per reutilització o esterilització inadequada de material sanitari, principalment xeringues i agulles en entorns sanitaris; per transfusions de sang i productes sanguinis sense analitzar, així com per pràctiques sexuals que comporten exposició a la sang.(97,98)

La infecció crònica es defineix com la presència de l'ARN-VHC més de sis mesos següents a l'exposició i infecció, i acostuma a ser asimptomàtica o amb símptomes inespecífics i lleus.(104)

Segons una revisió de l'any 2006, a Espanya la variabilitat territorial de la infecció crònica per VHC és ample, amb una prevalença per sota els 20 anys molt baixa i amb dos pics de prevalença segons l'edat: el primer situat en pacients nascuts entre 1956 i 1971, que podria estar relacionat amb l'ús de drogues per via parenteral, i un segon pic en pacients nascuts abans del 1946, en relació amb altres factors de risc, com l'ús de xeringues de vidre o transfusions sanguínies, abans d'establir el cribratge sistemàtic del virus en sang l'any 1990.(104)

1.2.2. HISTÒRIA NATURAL DE LA INFECCIÓ CRÒNICA PEL VIRUS DE L'HEPATITIS C

Una de les característiques de la infecció pel virus de l'hepatitis C és que pot progressar a malaltia crònica. Es coneix que aproximadament entre el 55% i el 80% dels nous infectats acabarà desenvolupant-la, amb el risc de que quan la infecció persisteix durant anys, pot donar lloc a conseqüències de la pròpia malaltia hepàtica, la fibrosi avançada i la cirrosi, que es pot descompensar a

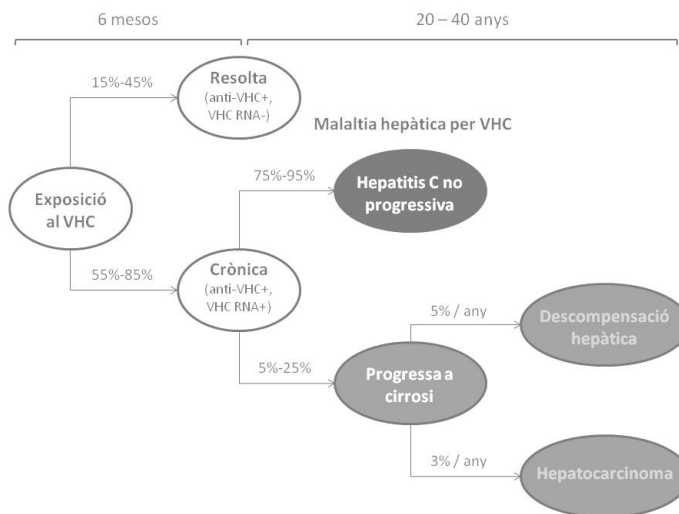


Figura 5. Adaptada de Reid, M. (2017). Història natural i curs clínic de la infecció pel VHC.

presència d'ascites, encefalopatia hepàtica i varices esofàgiques, i fins i tot causar carcinoma hepatocel·lular (CHC).(96,98,104,105) (Figura 5) A part d'aquest impacte sobre el fetge i les seves implicacions, l'hepatitis C pot afectar tot l'organisme i causar una diversitat de manifestacions extrahepàtiques, com tiroïditis, artritis, glomerulonefritis i crioglobulinèmia mixta.(96,104) Per aquesta raó i també perquè el VHC provoca un impacte addicional a causa de les comorbiditats a les persones infectades, com depressió, diabetis mellitus i malalties renals cròniques,(106) cal tenir present que la infecció pel VHC no és només una infecció hepàtica sinó una malaltia sistèmica.(99)

Un dels principals problemes de la malaltia és que quan les persones desenvolupen la infecció crònica amb el VHC aquesta no produeix símptomes

fins que s'ha produït un dany hepàtic greu.(104) Alguns pacients presenten símptomes de malestar general, fatiga i letargia, intolerància a l'alcohol i discomfort a l'hipocondri dret, així com signes de malaltia hepàtica crònica.(98) Cada any, aproximadament un terç dels trasplantaments hepàtics es realitzen en pacients amb complicacions associades a la infecció per VHC, amb cirrosi descompensada o CHC.(101) La infecció crònica pel VHC és doncs un problema de salut pública de gran rellevància, conseqüència de la seva alta prevalença i gravetat, de l'impacte a llarg termini en la salut de la població i dels costos associats.(104)

Les xifres de mortalitat atribuïble al VHC es mantenen estables i segons estimacions de l'any 2006 es situarien en un interval d'entre 3.873 i 4.464 defuncions.(104) La mortalitat per malaltia hepàtica per virus de l'hepatitis C equival a 1-1,2% de la mortalitat a Espanya per totes les causes en aquell any (371.478 defuncions).(104) L'estudi sobre la càrrega de malaltia per virus de l'hepatitis C en la Regió Europea estima que més del 90% de la càrrega de malaltia es deu a cirrosi i càncer hepàtic.(104) Aquestes dades ofereixen una aproximació al que la infecció crònica pel VHC pot suposar com a problema de salut pública i en termes de càrrega de malaltia, però són necessàries avaluacions més precises i actualitzades, per a valorar l'impacte real de la mortalitat atribuïble al VHC, tenint en compte com recullen algunes publicacions de que entre el 80-85% de pacients amb hepatitis C crònica

poden morir per causes no hepàtiques.(104) Per tant, la detecció precoç i el tractament són molt importants per a la prevenció.

Al 2004 es va constituir un grup assessor de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) per a l'estimació de la càrrega de malaltia d'hepatitis C incorporant les conseqüències de la malaltia crònica i al maig del 2016, l'Assemblea Mundial de la Salut va aprovar l'Estratègia mundial del sector sanitari sobre hepatitis vírica, que proposa eliminar l'hepatitis vírica com a amenaça per a la salut pública l'any 2030 (reduir un 90% la incidència i un 65% la mortalitat).(97) L'eliminació de l'hepatitis vírica implica que el 90% de les persones infectades siguin diagnosticades i el 80% de les diagnosticades siguin tractades.(97) Per això recomana oferir tractament amb esquemes d'antivirals d'acció directa a totes les persones diagnosticades d'infecció pel VHC, amb 12 anys o més, sense tenir en compte el grau de malaltia.(106)

1.3. TRACTAMENT DE L'HEPATITIS C CRÒNICA

1.3.1. EVOLUCIÓ DEL TRACTAMENT DE L'HEPATITIS C CRÒNICA

L'objectiu principal del tractament de l'hepatitis C és curar la infecció, per tant, aconseguir una resposta viral sostinguda (RVS), que es defineix com la no detecció d'ARN del VHC 12 setmanes (RVS12) o 24 setmanes (RVS24) després de completar el tractament. La RVS correspon a la curació del VHC, amb una molt baixa probabilitat de recaiguda tardana.(107) Una RVS després d'un tractament efectiu s'associa amb una disminució del risc de progressió de la malaltia hepàtica i les seves complicacions.(107,108) Tot i que els pacients amb fibrosi avançada (*METAVIR score F3*) o cirrosi (*F4*) es mantenen amb risc de descompensació hepàtica i carcinoma hepatocel·lular.(107)

Durant les últimes dues dècades, hi ha hagut canvis remarcables en el desenvolupament de fàrmacs que han transformat l'hepatitis C d'una malaltia mortal a una infecció que pot ser curada.(19)

Al llarg de més de 20 anys l'interferó ha estat utilitzat com a tractament principal de l'hepatitis C crònica, per les seves propietats antivirals i immunoestimulants.(99) A principis dels anys 90, amb la pegilació d'interferó, es va canviar l'administració subcutània de tres vegades a la setmana a una única dosi setmanal, i l'addició de ribavirina, un anàleg de nucleòsid, va augmentar

l'eficàcia del tractament.(99) Les principals limitacions d'aquesta associació eren: poca tolerància clínica, aparició d'una síndrome pseudogripal, immunosupressió, desordres neurocognitius agreujats per ribavirina, mielosupressió amb neutropènia i trombocitopènia per interferó i anèmia hemolítica per ribavirina.(99) Tot i això, la RVS va augmentar del 6% a quasi el 50% amb 48 setmanes de tractament pels genotips més comuns 1 i 4; però un elevat nombre de factors limitava l'eficàcia terapèutica, com la fibrosi extensiva, sobrepès, genotip 1, associació a VIH o resistència a la insulina.(99)

L'eficiència limitada i la baixa tolerància als règims amb interferó expliquen la revolució terapèutica amb l'arribada dels nous antivirals d'acció directa (AAD).(99) Els primers foren boceprevir i telaprevir, inhibidors de la proteasa, que van ser utilitzats entre el 2011 i el 2014, combinats amb interferó pegilat i ribavirina.(19,99) Aquests van permetre disminuir la durada dels tractaments dels pacients amb genotip 1 i 4 (24 setmanes) i curar un 75% dels pacients però presentaven aspectes de seguretat per resoldre.(19,99) Tot i aquesta millora, un elevat nombre de pacients, que històricament havia estat intolerant o no candidat a tractament amb interferó (presència de cirrosi avançada o comorbiditats), seguia sense beneficiar-se del tractament triple.(19,80) A més a més dels efectes adversos de l'interferó, com mielosupressió, símptomes gripals i efectes neuropsiquiàtrics, els dos inhibidors de la proteasa produïen efectes adversos considerables com

anèmia i erupció cutània i el seu ús es restringia fonamentalment al genotip 1, amb una eficàcia encara limitada (aproximadament del 70%).(80)

Des del 2013-2014, l'aprovació dels nous AAD en combinació: sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir-sofosbuvir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, dasabuvir, elbasvir-grazoprevir, velpatasvir+sofosbuvir, glecaprevir+pibrentasvir i velpatasvir+sofosbuvir+voxilaprevir, va permetre augmentar les taxes de curació fins al 80-90% sense haver de patir els efectes adversos associats a interferó.(19,109–118)

1.3.2. NOUS ANTIVIRALS D'ACCIÓ DIRECTA

En general, els AAD es poden dividir en tres classes segons el seu lloc d'actuació sobre el VHC: (i) els inhibidors de la proteasa no estructural 3/4A (NS3/4A), que poden inhibir el processament de la poliproteïna del VHC (grazoprevir, paritaprevir, simeprevir, glecaprevir, voxilaprevir); (ii) els inhibidors de NS5A, que inhibeixen la replicació i l'acoblament viral (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, pibrentasvir); i (iii) els inhibidors de la polimerasa NS5B, que bloquegen la replicació del RNA del VHC (sofosbuvir, dasabuvir).(103,119)

El primer que es va aprovar, al 2014, va ser sofosbuvir (SOF), un inhibidor pangenotípic de la polimerasa NS5B del VHC que és essencial per a la replicació viral.(109) (Figura 6) Aquest és un profàrmac nucleotídic que es metabolitza intercel·lularment i forma el metabòlit farmacològicament actiu: el GS-461203, que es pot incorporar a l'ARN del VHC per la polimerasa NS5B, actuant com a terminador de cadena.(109) Concretament SOF és actiu sobre els genotips 1,2,3 i 4.(109)

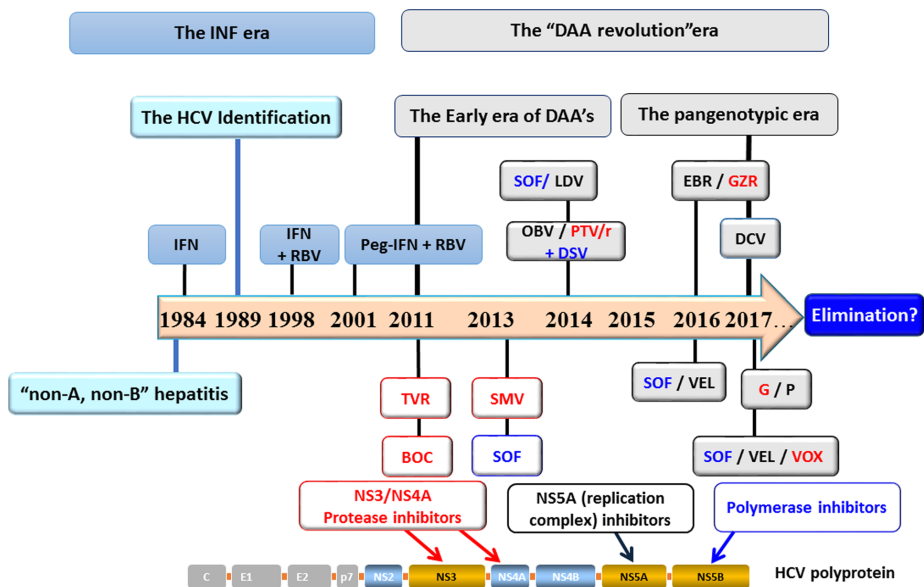


Figura 6. Pol, S. (2019). Resum de la història del virus de l'hepatitis C i dels tractaments antivirals. [Figura]. Recuperada de <https://crai.ub.edu/> (amb permís dels autors) IFN = Interferó; RBV = Ribavirina; inhibidors de la proteasa en vermell (TVR = Telaprevir; BOC = Boceprevir; SMV = Simeprevir; PTV/r = Paritaprevir amb ritonavir; GZR = Grazoprevir; G = Glecaprevir; VOX = Voxilaprevir); els inhibidors de la polimerasa NS5B en groc (SOF = Sofosbuvir; DSV = Dasabuvir) i els inhibidors del complex NS5A en blanc (LDV = Ledipasvir; DCV = Daclatasvir; EBR = Elbasvir; VEL = Velpatasvir; P = Pibentrasvir)

Seguidament va aparèixer el simeprevir (SMV), un inhibidor de la serina proteasa NS3/4A del VHC, essencial per a la replicació del virus i actiu sobre els genotips 1 i 4;(112) i daclatasvir (DCV), un inhibidor de NS5A, essencial per

a la replicació de l'ARN i l'acoblament dels virions del virus, i actiu sobre els genotips 1,3 i 4.(111) Amb la seva aprovació per part de l'*European Medicines Agency* (EMA) i l'*Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), van començar els tractaments per a l'hepatitis C sense interferó.(80)

Sofosbuvir associat amb simeprevir o daclatasvir, amb o sense ribavirina, va permetre tractaments lliures d'interferó, amb RVS sobre el 90% als assaigs clínics.(108) Tot i això, mostraven diferents taxes d'eficàcia segons el genotip, essent menors en pacients cirròtics amb genotip 3, i els estudis exclïen o incloïen pocs pacients amb malaltia hepàtica avançada.(108) Actualment (juliol 2020), SMV ja no està autoritzat per les agències reguladores adversos.(112)

Seguidament, van aparèixer la combinació de SOF amb ledipasvir (LDV), un inhibidor de la NS5A, i a la vegada ombitasvir (OBV) i paritaprevir (PTV), combinats amb ritonavir (r), així com dasabuvir (DSV).(80) Ledipasvir és un inhibidor que actua sobre la proteïna NS5A del VHC i combinat amb SOF és actiu sobre els genotips 1,3 i 4.(113) La combinació d'OBV/PTV/r±DSV és activa sobre els genotips 1 i 4.(114,115) Ombitasvir és un inhibidor de la NS5A del VHC i paritaprevir és un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. Ritonavir no té activitat contra el VHC però és un inhibidor del citocrom (CYP) 3A que augmenta l'exposició sistèmica de PTV.

Finalment, al 2016-2017 es van comercialitzar les combinacions de velpatasvir+sofosbuvir (VEL/SOF), elbasvir+grazoprevir (ELB+GRZ), glecaprevir+pibrentasvir (GLE+PIB) i velpatasvir+sofosbuvir+voxilaprevir (VEL/SOF/VOX), el que va suposar una millora en l'eficàcia pangentípica i el retractament dels fracassos a AAD.(80) Elbasvir+grazoprevir (ELB+GRZ) actua sobre els genotips 1 i 4.(116) Elbasvir és un inhibidor de NS5A i grazoprevir és un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. Velpatasvir és un inhibidor que actua sobre la proteïna NS5A del VHC, i combinat amb SOF es una combinació pangentípica.(117) Voxilaprevir és un inhibidor pangentípic reversible de la proteasa NS3/4A del VHC el tractament amb el qual, en combinació amb VEL/SOF es reserva com a rescat per a pacients que han fracassat a un tractament previ.(118)

Amb l'ús d'aquests AAD es poden aconseguir altes taxes de RVS independentment del genotip i el subtipus de VHC, fins i tot en pacients amb cirrosi i malaltia hepàtica descompensada.(103) Un únic AAD no pot evitar per si sol la reproducció del VHC, per aquest motiu el tractament ha de constar de 2 o 3 fàrmacs de diferents famílies d'inhibidors.(120) Des del 2014, la combinació d'aquests antivirals, sense interferó, ha estat utilitzada per curar quasi tots els pacients, indistintament del genotip.(99,103) Les molècules actuals es presenten en diverses combinacions i en un sol comprimit, pel que simplifica el tractament.(107) A més a més, presenten una menor durada de

tractaments, essent des del 2017 d'entre 8 i 12 setmanes,(99) i garantint millors perfils de seguretat i menors risc d'aparició d'interaccions farmacològiques (IFs).(120) L'eficàcia d'aquests tractaments, situada al voltant del 97%, ha canviat la perspectiva del tractament que es pot utilitzar en quasi totes les situacions clíniques.(99)

Diversos estudis han demostrat que els AAD no només poden eliminar el VHC d'una manera efectiva i ben tolerada, sinó també aconseguir beneficis com la millora de la funció hepàtica, la prevenció del desenvolupament de descompensació i, en alguns estudis, una disminució de la incidència de carcinoma hepatocel·lular.(121,122)

Un dels problemes relacionats amb el tractament amb AAD és el fracàs terapèutic, que pot estar influenciat per diferents factors, entre ells l'aparició de resistències farmacològiques.(103) El coneixement de les resistències i l'anàlisi d'aquestes en cada pacient ofereix opcions de retractament més eficaces.(123)

1.3.3. DADES DELS ASSAIGS CLÍNICS

L'eficàcia i la seguretat dels diferents AAD es va estudiar en múltiples assaigs clínics. (Taula 4) A continuació es resumeixen les dades més rellevants:

Daclatasvir combinat amb sofosbuvir va mostrar, en els estudis pivotals, taxes de RVS del 99% en pacients amb VHC genotip 1, 96% en genotip 2 i 89% en genotip 3. La combinació va mostrar com a principals reaccions adverses cefalea, nàusees i cansament.(111)

L'eficàcia de ledipasvir/sofosbuvir es va avaluar en tres assaigs en pacients amb VHC genotip 1, obtenint taxes de RVS entre el 94% i el 99% globalment. Les reaccions adverses observades en el tractament amb ledipasvir/sofosbuvir van ser fatiga i cefalea.(113)

Les taxes de RVS observades als assaigs clínics de simeprevir i sofosbuvir van ser d'entre el 83% i el 99% per genotip 1 i del 40-100% per genotip 4. Les reaccions adverses observades amb major freqüència als assaigs clínics que combinaven simeprevir i sofosbuvir van ser exantema, pruit, restrenyiment i reaccions de fotosensibilitat.(112)

L'eficàcia i seguretat d'Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir en combinació amb dasabuvir, amb o sense ribavirina, es va avaluar en 7 assaigs clínics, inclosos dos assaigs en els que van participar exclusivament pacients amb cirrosi (Child-Pugh A). Les taxes de RVS en pacients amb VHC genotips 1a o 1b es van situar entre el 94% i el 100% en els que no tenien cirrosi, i entre el 93% i el 100% en els que presentaven cirrosi compensada. Les reaccions adverses observades amb més freqüència van ser fatiga i nàusees.(114)

La seguretat i eficàcia d'elbasvir/grazoprevir es va avaluar en 8 estudis clínics. La RVS va ser del 96% pels pacients amb genotip 1b, del 93%-95% en els pacients amb genotip 1a, i del 94% al 100% en els infectats pel genotip 4. Les reaccions adverses més observades van ser fatiga i cefalea.(116)

L'eficàcia de sofosbuvir / velpatasvir es va avaluar en cinc estudis clínics, amb RVS entre el 50% i el 100% pels genotips 1-6, incloent pacients amb cirrosi descompensada i altres que requerien diàlisi. La cefalea, la fatiga i les nàusees van ser els esdeveniments adversos (EAs) més freqüents.(117)

Els assaigs clínics van demostrar taxes de RVS del 90% en pacients amb cirrosi compensada,(124–133) fins i tot per sobre del 95% amb la combinació de SOF amb LDV, DCV o VEL.(124–126,134–140) Als estudis SOLAR, els pacients amb malaltia hepàtica avançada tractats amb LDV/SOF que van aconseguir RVS van mostrar una discreta millora en el *Model for End Stage Liver Disease (MELD) score*,(141,142) resultats similars als que van mostrar SOF/VEL(140) també en pacients amb cirrosi descompensada,(143) reflectint una millora de la funció hepàtica després d'aconseguir la RVS.

L'eficàcia de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) es va avaluar en 4 assaigs clínics, incloent pacients que havien fracassat a un tractament previ amb AAD, observant unes taxes de RVS del 90% al 100% en pacients amb VHC i genotips de l'1 al 6. Les reaccions adverses identificades

en els pacients en tractament amb SOF/VEL/VOX van ser principalment cefalea, diarrea i nàusees.(118)

Per tant, en global, en els estudis pivotals, la eficàcia del tractament antiviral amb AADs va ser de >95% amb un bon perfil de seguretat, essent la majoria dels efectes adversos lleus.

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

Fàrmacs	Estudi	Genotips	Pacients	RVS12	Edat^a
DCV + SOF ± RBV	AI444040	1,2 i 3	Tractats o no prèviament	86%- 100%	55
DCV + SOF ± RBV	ALLY-1	1-6	Malaltia hepàtica avançada o recaiguda post trasplantament	76%-94%	59
DCV + SOF	ALLY-2	1-4	Coinfectats VIH	76%- 100%	52
DCV + SOF	ALLY-3	3	Tractats o no amb o sense cirrosi	96%	53
DCV + SOF ± RBV	ALLY-3+	3	Fibrosi avançada o cirrosi	86%- 100%	54
LDV + SOF ± RBV	ION-1	1	No tractats prèviament	97%- 100%	53
LDV + SOF ± RBV	ION-2	1	Tractats prèviament	92%- 100%	56
LDV + SOF ± RBV	ION-3	1	No cirròtics	90%	53
LDV + SOF ± RBV	SIRIUS	1	Cirrosi no resposta a tractament previ	96%-97%	56

LDV + SOF ± RBV	ION-4	1,4	Coinfectats VIH	93%-97%	52
LDV + SOF ± RBV	SOLAR-1	1,4	Malaltia hepàtica avançada	60%- 100%	59
LDV + SOF ± RBV	SOLAR-2	1,4	Descompensats i post trasplantament hepàtic	50%- 100%	58
SMV + SOF	OPTIMIST-1	1	Tractats o no sense cirrosi	83%-97%	56
SMV + SOF	OPTIMIST-2	1	Tractats o no amb cirrosi compensada	74%- 100%	58
SMV + SOF ± RBV	COSMOS	1	Tractats o no amb cirrosi o no	79%- 100%	57
SMV + PEG1 + RBV	OSIRIS	4	Tractats o no amb cirrosi o no	97%	48
SMV + SOF	PLUTO	4	Tractats o no amb cirrosi o no	100%	51
OBV/PTV/r + DSV + RBV	SAPPHIRE-I	1	No tractats i sense cirrosi	96%	49
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	PEARL-III i IV	1	No tractats i sense cirrosi	90%-99%	51

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

OBV/PTV/r + DSV	GARNET	1b	No tractats i sense cirrosi	98%	53
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	SAPPHIRE-II	1	Que havien fracassat a peg-interferó +ribavirina	96%	52
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	PEARL-II	1b	Que havien fracassat a peg-interferó +ribavirina	97%- 100%	54
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	TURQUOISE-II	1	Tractats o no amb cirrosi	92%-96%	57
OBV/PTV/r + DSV	TURQUOISE-III	1b	Tractats o no amb cirrosi	100%	60
ELB/GRZ	C-EDGE TN	1,4 o 6	No tractats amb o sense cirrosi	95%	52
ELB/GRZ	C-EDGE COINFECTION	1,4 o 6	No tractats coinfectats per VIH	96%	49
ELB/GRZ	C-SURFER	1	Malaltia renal crònica	99%	57
ELB/GRZ	C-WORTHY	1	Tractats amb o sense cirrosi, no tractats coinfectats per VIH sense cirrosi	87%-98%	52
ELB/GRZ	C-SCAPE	4,6	No tractats sense cirrosi	75%	52
ELB/GRZ ± RBV	C-EDGE TE	1,4 o 6	Tractats prèviament amb o sense cirrosi	92%-98%	56

ELB/GRZ + RBV	C-SALVAGE	1	Tractats prèviament amb o sense cirrosi	96%	54
ELB/GRZ	C-EDGE CO-STAR	1,4 o 6	No tractats amb o sense cirrosi	94%	48
SOF/VEL	ASTRAL-1	1,2,4,5 o 6	Tractats o no sense cirrosi o amb cirrosi compensada	99%	54
SOF/VEL vs SOF+RBV	ASTRAL-2	2	Tractats o no sense cirrosi o amb cirrosi compensada	99%	57
SOF/VEL vs SOF+RBV	ASTRAL-3	3	Tractats o no sense cirrosi o amb cirrosi compensada	95%	49
SOF/VEL ± RBV	ASTRAL-4	1-6	Tractats o no amb cirrosi classe B descompensada	83%-94%	58
SOF/VEL	ASTRAL-5	1-6	Tractats o no sense cirrosi o amb cirrosi compensada coinfectats per VIH	95%	54
SOF/VEL/VOX	POLARIS-1	1-6	Tractats prèviament amb o sense cirrosi	96%	58
SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL	POLARIS-4	1-6	Tractats prèviament amb o sense cirrosi	90%-98%	57
SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL	POLARIS-2	1-6	No tractats amb o sense cirrosi (GT3 només sense cirrosi)	95%-98%	53

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

SOF/VEL/VOX	vs	POLARIS-3	3	No tractats amb cirrosi	96%	55
SOF/VEL						

Taula 4: Eficàcia observada als assaigs clínics pivotals dels diferents antivirals d'acció directa. DCV: daclatasvir, SOF: sofosbuvir, RBV: ribavirina, LDV: ledipasvir, SMV: simeprevir, PEGl: interferó pegilat, OBV: ombitasvir, PTV: paritaprevir, r: ritonavir, DSV: dasabuvir, ELB: elbasvir, GRZ: grazoprevir, VEL: velpatasvir, VOX: voxilaprevir, RVS12: resposta viral sostinguda setmana 12 post tractament. ^aEdat promig dels pacients durant l'assaig clínic.

1.3.4. DADES DE LA PRÀCTICA CLÍNICA REAL

Diferents estudis mostren una efectivitat i seguretat dels nous AAD en la pràctica clínica real similars a la dels assaigs clínics,(144–153) incloent pacients amb malaltia renal avançada(154) i cirrosi.(155,156) Concretament, en un estudi de pacients cirròtics tractats a Espanya amb les combinacions SOF/SMV, DCV/SOF i SOF/LDV, es van aconseguir taxes de RVS del 90% però amb una eficàcia inferior en pacients amb cirrosi descompensada (CTP classe B/C) a l'inici del tractament.(157) També els pacients amb cirrosi descompensada van presentar més recaigudes, esdeveniments adversos severos i mort.(157)

Els esdeveniments adversos principalment associats al tractament del VHC als diferents estudis van ser lleus, sent el més freqüents anèmia hemolítica, erupció cutània i tos per ribavirina; hiperbilirrubinèmia i reaccions de fotosensibilitat per simeprevir; elevació de bilirubina i de l'alanina aminotransferasa (ALT) per paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir; i mal de cap i cansament per tots els AAD amb o sense ribavirina.(158)

1.3.5. FACTORS A TENIR EN COMPTE ABANS D'INICIAR UN

TRACTAMENT ANTIVIRAL

Valorar si la polifarmàcia és apropiada, amb una prescripció de múltiples medicaments basada en l'evidència disponible i considerant factors individuals del pacient i el seu context, és quelcom que cal considerar en iniciar qualsevol tractament i quan el pacient es mou pel sistema, amb una presa de decisions combinada amb el coneixement de metges, infermeres, farmacèutics i altres professionals, incloent la implicació dels pacients apoderats.(1) La presència d'altres medicacions i el risc d'interaccions pot influir a l'hora d'escollir un AAD o altre. Entendre els mecanismes farmacocinètics és essencial per poder gestionar les interaccions farmacològiques. Per tant, el nou ventall terapèutic disponible contra aquesta malaltia ens obliga a identificar als pacients que puguin beneficiar-se de la millor estratègia terapèutica disponible.

1.3.6. CARACTERÍSTIQUES DELS ANTIVIRALS I RISC

D'INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES

El risc d'interaccions augmenta amb l'edat i la presència de comorbiditats,(120) i les interaccions farmacològiques dels medicaments

utilitzats per tractar les comorbiditats associades als pacients amb hepatitis C crònica poden interferir o contraindicar l'ús d'AAD.(120,159) Alguns estudis mostren que més de la meitat dels pacients poden tenir interaccions potencials amb fàrmacs AAD, i que el 20% poden estar contraindicats.(80,120,159,160) Els pacients d'edat avançada acostumen a rebre tractaments amb més d'un fàrmac metabolitzat per la mateixa via, pel que interaccions aparentment menors poden esdevenir clínicament significants.(23)

Ja des del desenvolupament de boceprevir i telaprevir, es va veure que aquestes interaccions tenien un paper destacat en el tractament, doncs els dos són substrats i inhibidors de la glicoproteïna-P i del citocrom P450(CYP)4A4; vies sovint involucrades en interaccions farmacològiques (IFs).(80) Després de l'aprovació dels nous antivirals, en el moment d'iniciar un tractament amb aquests, les IFs han de ser considerades, especialment en els esquemes basats en ritonavir, per la inhibició del CYP3A4 que causa aquest fàrmac i que afecta el metabolisme de diverses medicacions concomitants, entre elles paritaprevir.(80,161) (Taula 5) Altres alteracions en el metabolisme per IFs són les observades en tractaments amb: (i) SMV i DCV que es metabolitzen pel CYP3A4, i l'ús concomitant amb inductors d'aquest en disminueix l'exposició;(161) (ii)LDV i ELB que són inhibidors de la glicoproteïna-P i la proteïna receptora del càncer de mama;(161) i (iii) SOF/LDV

que administrat conjuntament amb els inhibidors de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzim A (HMG-CoA) reductasa (estatines) pot augmentar significativament la concentració d'aquests, incrementant el risc de miopatia i rabdomiòlisi.(113)

Per altra banda, els inductors potents de la glicoproteïna P a l'intestí i/o del CYP450, com carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna, rifampicina i l'herba de Sant Joan redueixen significativament les concentracions plasmàtiques de sofosbuvir, ledipasvir i velpatasvir.(109,113,117) També s'han descrit casos de bradicàrdia greu i bloqueig cardíac en pacients tractats amb amiodarona i sofosbuvir.(109) I és conegut que els inhibidors potents de PTAOB1 (polipèptid transportador d'anions orgànics), com ciclosporina, poden augmentar la concentració plasmàtica de voxilaprevir.(118)

Fàrmac	Substrat de	Inhibidor	Inductor
Daclatasvir	CYP3A4/5, P-gp	P-gp, PTAOB1	
Dasabuvir	CYP2C8, CYP3A4, P-gp, BCRP	UGT1A1, BCRP, P-gp	
Elbasvir	CYP3A, P-gp		
Grazoprevir	CYP3A, PTAOB1/3	P-gp, CYP3A	
Ledipasvir	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP	
Ombitasvir	-	UGT1A1	

Paritaprevir/ritonavir	CYP3A4/5, P-gp, PTAOB1/3, BCRP	CYP3A4/5, UGT1A1, PTAOB1/3, BCRP	CYP2C19, CYP2D6,
Simeprevir	CYP3A4/5	CYP3A4/5, CYP1A2, P-gp, PTAOB1/3	
Sofosbuvir	P-gp, BCRP		
Velpatasvir	P-gp, CYP2B6, CYP3A4	BCRP, CYP2C8,	P-gp, BCRP, PTAOB1/2

Taula 5: Vies relacionades amb les interaccions farmacològiques dels diferents antivirals d'acció directa (adaptada de Smolders et al 2017). CYP: citocrom P450, BCRP: proteïna resistent al càncer de mama, PTAO: polipèptid transportador d'anions orgànics, P-gp: glicoproteïna P, UGT: uridinadifosfat glucuroniltransferasa.

La farmacocinètica dels medicaments que es metabolitzen pel fetge, com els immunosupressors, es pot veure afectada per canvis en la funció hepàtica durant el tractament amb AAD.(109) Així com també es pot alterar (millorar) el control de la glucosa en pacients diabètics amb l'ús d'AAD, pel que cal vigilar la medicació antidiabètica i reduir-la per prevenir hipoglicèmies.(109) Com que la funció hepàtica pot canviar, cal monitoritzar estretament l'INR (Raó Internacional Normalitzada, INR de les sigles en anglès) dels pacients en tractament amb antagonistes de la vitamina K.(109)

Les implicacions clíniques de les IFs entre els AAD i les comedicacions varien, així com els efectes de la funcionalitat hepàtica o renal sobre els AAD o altres medicaments. Les interaccions poden disminuir les concentracions i produir

menys eficàcia, o augmentar-les incrementant el risc de toxicitat. Per tot això, en general s'aconsella una revisió curosa de la medicació dels pacients amb hepatitis C tractats amb AAD. En pacients amb malaltia hepàtica avançada, determinar l'efecte de les IFs entre els AAD i les comedicacions segueix sent un repte. En un estudi en pacients amb malaltia hepàtica avançada, el 44% presentava risc d'una o més IFs. I aquest repte és encara més complicat amb l'envelliment i les comorbiditats addicionals en pacients amb VHC crònica, que sovint presenten polifarmàcia.

Generalment les combinacions de sofosbuvir (SOF) donen menys reaccions adverses que els tractaments basats en inhibidors de la proteasa, ja que el metabolisme de SOF no depèn de citocroms.(120,159,160)

Des de la Universitat de Liverpool es va crear un recurs d'ús públic internacional recomanat per la *European Association for the Study of the Liver*,(107) a través d'una pàgina web (<https://www.hep-druginteractions.org/>) on es poden consultar les interaccions dels AAD i el seu maneig.(162) El recurs permet classificar les interaccions en possibilitat dèbil, potencial interacció o contraindicada.(162)

Diferents estudis mostren la prevalença d'interaccions farmacològiques en pacients tractats amb AAD, posant de manifest la necessitat de revisar-les.(120,159,160,163,164) Pel que és recomanable revalorar regularment el

tractament seleccionat conjuntament amb un equip multidisciplinari amb la presència d'un farmacèutic clínic per tal de minimitzar el risc potencial d'interaccions i proporcionar alternatives terapèutiques.

1.4. MANEIG I TRACTAMENT DE L'HEPATITIS C CRÒNICA EN LA POBLACIÓ GERIÀTRICA

1.4.1. ENVELLIMENT DE LA POBLACIÓ I IMPACTE EN LA INFECCIÓ PEL VIRUS DE L'HEPATITIS C

L'esperança de vida s'allarga gairebé linealment a la majoria de països desenvolupats, sense cap signe de desacceleració.(165) Fins als anys vint, les millores en la supervivència infantil i juvenil van contribuir majoritàriament a l'augment de les expectatives de vida.(165) Després de l'èxit de la lluita contra malalties infeccioses en edats joves, els avenços en l'esperança de vida es van impulsar pel progrés a les edats més avançades.(165) Aquesta reducció de la mortalitat a la vellesa va ser inèdita i inesperada. Des de la dècada de 1950, i sobretot a partir dels anys 70, la mortalitat als 80 anys i més ha continuat baixant, en alguns països fins i tot a un ritme accelerat.(165)

Avui, als països desenvolupats, més del 75% dels habitants moren després dels 75 anys d'edat.(166) La millora de l'assistència sanitària, l'accés a l'educació i el creixement econòmic han provocat una esperança de vida més llarga a totes les regions del món i a la majoria de grups socioeconòmics. La innovació farmacològica és un dels principals factors que han contribuït i contribueixen a la prolongació de l'esperança de vida en la població mundial.(37)

L'envelliment és un procés que es produeix a les cèl·lules de l'organisme i afecta els sistemes biològics.(24) La majoria de països desenvolupats accepten l'edat cronològica de 65 anys com a definició de persona d'edat avançada.(167) Malauradament, l'edat cronològica no és útil per estimar les funcions fisiològiques en els adults vells. En general els adults per sobre d'aquesta edat tenen una major prevalença de comorbiditat comparada amb pacients més joves.(167)

S'estima que al món hi ha 900 milions de persones majors de 65 anys.(168) Aquesta xifra està previst que augmenti en els propers anys, incrementant-se el percentatge del 8% de

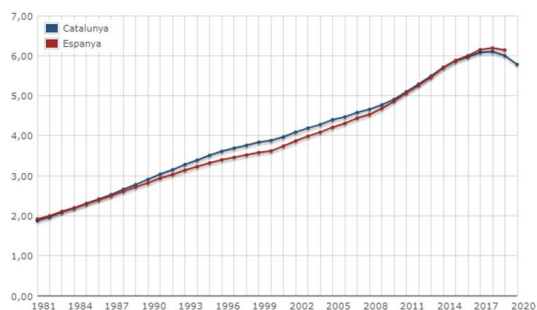


Figura 7. IDESCAT (2020). Percentatge de població de 80 anys i més. Catalunya i Espanya. 1981–2020. [Figura]. Recuperada de <https://www.idescat.cat/>

l'any 2010, fins al 16% el 2050.(1,166) (Figura 7)

Amb el pas del temps i la millora del coneixement mèdic la prevalença de malalties en la gent gran ha augmentat, amb un major ús dels serveis de salut per part de les persones grans.(165) S'ha observat un augment de malaltia i de condicions cròniques en persones de 65 a 69 anys, com malalties cardiovasculars, problemes pulmonars i diabetis.(165) Estudis recents

mostren que la prevalença de malaltia crònica hepàtica és creixent en la població geriàtrica.(26) Els pacients d'edat avançada són la major part de pacients que es visiten ambulatoriament per l'hepatitis C i les dades epidemiològiques suggereixen que augmentaran més en el futur proper.(26)

Tot i que la taxa de noves infeccions per virus de l'hepatitis C (VHC) ha disminuït en les últimes dècades gràcies a la implementació de tècniques de cribratge en les donacions de sang, la proporció de pacients infectats pel VHC que es troben en l'edat adulta avançada i que han estat infectats durant un llarg període de temps ha augmentat.(105) Des de la introducció dels nous antivirals d'acció directa (AAD), la diversitat de pacients que reben tractament pel VHC també ha augmentat, incloent pacients amb múltiples comorbiditats, edat avançada i polifarmàcia.(80,105) Aquest fet ha suposat un repte per als professionals que tenen cura d'aquests pacients i pel sistema sanitari degut a l'increment en la utilització de recursos sanitaris per tractar les seqüeles de la malaltia hepàtica associada al VHC, incloent cirrosi, carcinoma hepatocel·lular i trasplantament de fetge.(105)

La majoria de pacients geriàtrics amb hepatitis C crònica van adquirir la infecció anys enrere i acostumen a presentar cirrosi descompensada o carcinoma hepatocel·lular com a manifestacions inicials.(98) El risc de carcinoma hepatocel·lular augmenta amb l'edat probablement per canvis en la capacitat de reparar l'ADN, i s'estima que el 10-20% dels pacients geriàtrics

amb hepatitis C desenvoluparan cirrosi i l'1-5% càncer hepàtic en un període de 20 a 30 anys.(98)

Diferents estudis han relacionat l'edat (81) i/o la presència de cirrosi (169) en pacients amb infecció crònica pel VHC, amb comorbiditat i ús de medicaments concomitants, però la informació del tractament de l'hepatitis C en resultats a curt i llarg termini en els pacients d'edat avançada infectats és limitada.(105)

Com que les conseqüències clíniques del VHC s'estima que augmentin amb l'edat, diversos estudis han examinat l'associació entre l'edat avançada i els resultats clínics del tractament en les persones infectades.(105) En un estudi recent es mostra que els pacients amb hepatitis C crònica presenten una elevada comorbiditat i consum de medicació concomitant, especialment en pacients d'edat avançada, fet que repercuteix en una major exposició a potencials interaccions farmacològiques.(120)

L'augment de l'esperança de vida i el curs de llarga durada del virus de l'hepatitis C crònica fa que cada vegada més els professionals sanitaris es trobin davant d'un major nombre de pacients d'edat avançada candidats a rebre tractament. Davant d'aquest escenari, el metge ha d'afrontar la pregunta de si tractar o no a aquests pacients.(170) L'edat ha estat durant anys una limitació pel tractament de l'hepatitis C, majoritàriament per una alta prevalença de comorbiditats, poca tolerància i una eficàcia reduïda als

esquememes amb interferó en aquesta població. (75,171–173) L'aprovació de tots els nous antivirals orals per l'hepatitis C, més efectius, segurs i més ben tolerats que el tractament anterior, basat en interferó, ha canviat l'abordatge actual de la malaltia. Tot i això, al mateix temps, la informació sobre l'efectivitat terapèutica d'aquests fàrmacs en la pràctica clínica diària i el seu efecte als pacients geriàtrics és limitada.

1.4.2. LIMITACIONS DELS ASSAIGS CLÍNICS PER LA POCA REPRESENTACIÓ DE LA POBLACIÓ GERIÀTRICA

L'exclusió de la població geriàtrica dels assaigs clínics durant molt de temps ha derivat en una bretxa de coneixement sobre l'eficàcia i els efectes secundaris dels fàrmacs en la gent gran.(23) Amb l'edat, el percentatge de pacients amb una o més malalties cròniques augmenta, i la majoria de símptomes i malalties es tracten amb medicaments.(23)

Com s'ha comentat prèviament, els pacients d'edat avançada sovint presenten una morbiditat significativa. Tot i això, l'evidència científica disponible sobre els beneficis o riscos en el marc de les diverses malalties cròniques és limitat.(174) Això és principalment per l'exclusió dels pacients d'edat avançada de la majoria d'assaigs clínics i de la falta d'evidència de

qualitat sobre els beneficis i la seguretat dels tractaments en cas de malaltia crònica greu.(173,175,176) En aquest entorn, la majoria de guies de pràctica clínica relacionades amb malalties cròniques greus no inclouen recomanacions clares per a la població geriàtrica.(173,175,176)

Els pacients d'edat avançada sovint no es troben representats en els assaigs clínics per causes directes com l'edat, o indirectes com la presència de comorbiditats i polifarmàcia.(177) Pel que els participants inclosos als assaigs clínics aleatoritzats sovint no representen la població geriàtrica en la pràctica mèdica habitual el que amenaça la validesa externa dels resultats.(177)

S'han pres diverses mesures per part de les Agències Reguladores per tal d'augmentar la inclusió de pacients d'edat avançada en assaigs clínics i considerar aspectes relacionats amb l'edat com les múltiples comorbiditats, medicacions concomitants, canvis en la farmacocinètica i anàlisi de la seguretat específicament per l'edat.(23) Des del 1994, la guia ICH de "*Studies in suport of special populations: geriatrics E7*" posa èmfasi en que l'ús de medicaments en aquesta població requereix d'una consideració especial per la freqüent prevalença de malalties subjacents, medicació concomitant i el risc subseqüent d'interaccions farmacològiques.(23) Des de l'*European Medicines Agency* (EMA) s'indica que els assaigs clínics han de reclutar pacients que representin a la població diana que utilitzarà un medicament, amb

recomanacions sobre eines per caracteritzar als pacients geriàtrics segons el seu estat de fragilitat física basal.(178)

Aquests instruments estan destinats per utilitzar-se en estudis pre i post autorització en totes les àrees terapèutiques, per tal de donar suport a la inclusió d'una població representativa en el programa de desenvolupament d'assaigs clínics d'un fàrmac, tal i com exigeix l'epidemiologia de la malaltia.(178)

Segons el document de posicionament de l'EMA, l'eina *Short Physical Performance Battery* (SPPB) s'hauria d'utilitzar de manera rutinària en assaigs clínics per caracteritzar la fragilitat física basal, pel seu valor pronòstic en discapacitat i mortalitat. En situacions on no sigui possible valorar la fragilitat física basal amb el SPPB, plantegen l'ús de l'eina alternativa *Gait Speed*, encara que no sigui útil en tots els casos ni estigui validada com la SPPB. Es deixa la possibilitat d'utilitzar altres escales validades específiques per patologia en poblacions específiques, per millorar la valoració de la fragilitat física i el rendiment motor del subgrup de pacients més grans amb fragilitat i deteriorament relatiu al trastorn.(178)

Tot i aquestes millores per part de les Agències Reguladores, un grup d'experts va valorar les guies proposades considerant necessari incloure alguns ítems, (com la inclusió de pacients majors de 65 anys, no excloure pacients només

per l'edat o per la presència de comorbiditat/medicaments, incloure estudis de farmacocinètica en gent gran, identificar les diferències en eficàcia i resposta respecte els pacients joves, identificar potencials efectes anticolinèrgics o sedants i la facilitat de prendre els medicaments, entre d'altres), amb diversitat d'opinions entre professionals i conclouent que totes les parts interessades han de seguir col·laborant per millorar la disponibilitat d'informació per a la prescripció racional de les persones grans.(179)

Tot i que la prevalença de pacients amb hepatitis C crònica es troba al voltant del 40% en la població d'edat avançada , la majoria d'assaigs clínics amb AAD van incloure una proporció molt limitada de pacients majors de 65 anys, majoritàriament per la seva multi-morbiditat i polifarmàcia.(113,114,116,168) Per tant la informació d'eficàcia i seguretat sobre la teràpia antiviral pel VHC en pacients d'edat avançada és limitada.(167) No s'han realitzat estudis pivotals per avaluar l'eficàcia i tolerància en pacients geriàtrics, i els assaigs clínics no inclouen un nombre suficient de pacients per sobre de 65 anys.(167) Per altra banda, en la majoria d'assaigs clínics només s'han inclòs pacients amb poques comorbiditats i medicació concomitant limitada.(160) La combinació de malaltia hepàtica avançada i edat fa que els individus siguin més vulnerables i augmenti la probabilitat de presentar comorbiditats extrahepàtiques com ara diabetis, malaltia renal crònica i malalties cardiovasculars.(170) Els canvis que causa l'edat també en la farmacocinètica

i la farmacodinàmica dels fàrmacs, generalment donen com a resultat un augment de l'activitat del fàrmac, major o menor efecte del fàrmac, i un augment de la incidència de toxicitat.(61) A més a més, les interaccions farmacològiques entre els AAD i altres medicaments que poden patir els pacients durant el tractament antiviral poden alterar els resultats d'eficàcia antiviral.(160)

Concretament, els pacients majors de 65 anys que es van incloure als estudis que van permetre l'aprovació dels diferents AAD van ser els que es mostren a la Taula 6.(109,112,113,117,118)

Fàrmac	N*
Sofosbuvir	65 (4.1%)
Simeprevir	21 (3.1%)
Sofosbuvir/ledipasvir	235 (12.1%)
Sofosbuvir/velpatasvir	156 (1.1%)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	189 (9.9%)

Taula 6: Pacients majors de 65 anys inclosos als estudis pivotals que van permetre l'aprovació per part de les Agències Reguladores dels diferents medicaments antivirals d'acció directa.* nombre de pacients majors de 65 anys (% respecte el total de pacients)

Un meta-anàlisi recent recull 13 assaigs clínics aleatoritzats amb 3913 adults i 478 pacients d'edat avançada, i 6 assaigs clínics d'un sol braç amb 754 adults i

122 pacients d'edat avançada.(168) L'edat mitjana dels pacients inclosos als assaigs clínics era de 50 anys.(161)

Recentment, l'eficàcia i la seguretat dels AADs en els pacients d'edat avançada ha estat un tema d'interès. Tot i que diversos estudis han avaluat l'eficàcia i la seguretat dels AADs en els pacients geriàtrics, la informació sobre la malaltia hepàtica avançada, i la influència de la polifarmàcia i les comorbiditats és limitada.(170–173,180) Tanmateix, tot i que el tractament amb els nous règims pot resultar atractiu, encara s'han de valorar els possibles beneficis davant el risc d'esdeveniments adversos.

1.4.3. CONTINUÏTAT EN L'ATENCIÓ AL PACIENT GERIÀTRIC AMB HEPATITIS C CRÒNICA

Actualment el sistema de salut està dirigit fonamentalment a la resolució de patologies agudes amb un enfocament curatiu que afavoreix una atenció episòdica amb menys atenció als aspectes preventius. A més a més, la falta de coordinació entre els nivells d'atenció sanitària i entre el sistema d'atenció sanitària i social és una realitat. Per aquest motiu, s'han creat comitès a nivell estatal i autonòmic per avaluar i establir les línies prioritàries d'actuació en els pacients crònics.(181) Recentment, s'han publicat unes guies per millorar el

tractament dels pacients fràgils tenint en compte la pràctica clínica, la investigació i la educació.(182) Aquestes guies posen de manifest diferents consideracions per optimitzar la gestió de medicaments en persones grans i fràgils, i es poden utilitzar conjuntament amb les directrius de bones pràctiques existents per ajudar a assolir resultats òptims de salut per a aquesta població vulnerable, aplicant-les d'una manera col·laborativa i multidisciplinària entre professionals sanitaris, investigadors, educadors, líders organitzatius i responsables polítics.

La valoració geriàtrica es pot classificar en diversos camps, entre ells l'estat somàtic, que inclou la presència de comorbiditat i polifarmàcia, la funcionalitat física, la funcionalitat mental, l'entorn social i la fragilitat.(177) Aquesta valoració és útil per obtenir una idea de la tolerància de l'individu als esdeveniments adversos dels fàrmacs, particularment pel que fa a la cognició (ex: efectes secundaris anticolinèrgics dels fàrmacs) i la mobilitat (fàrmacs que augmenten el risc de caigudes).(24)

Com s'ha comentat anteriorment, el percentatge d'adults vells va en augment, amb un 20% de la població Europea per sobre dels 65 anys. Com a conseqüència, la proporció de pacients amb múltiples malalties augmenta, així com la polifarmàcia.(24) Com a resultat, els pacients d'edat avançada són particularment susceptibles als esdeveniments adversos a medicaments, majoritàriament per les múltiples comorbiditats i el dèficit cognitiu i funcional,

una elevada prevalença de múltiples medicaments, i canvis relacionats amb l'edat quan a farmacocinètica i la farmacodinàmica.(49,73,183,184) L'edat avançada, la multimorbiditat i la polifarmàcia, tot en conjunt, augmenten la probabilitat d'interaccions farmacològiques o amb la malaltia així com les reaccions adverses a medicaments.(23,73)

Els esdeveniments adversos (EAs) a medicaments són freqüents i sovint es poden evitar en pacients d'edat avançada.(73) L'impacte dels problemes relacionats amb els medicaments (PRMs) en els pacients d'edat avançada queda demostrat amb l'alta incidència d'ingressos hospitalaris relacionats amb fàrmacs.(29) A la literatura s'han reportat nombrosos ingressos hospitalaris relacionats amb medicaments, amb percentatges que varien entre el 4 i el 30%, sent la majoria reaccions adverses a medicaments de les quals entre el 50 i 97% serien evitables.(7,185,186) A més a més, s'estima que més del 25% d'EAs detectats a l'atenció ambulatoria són evitables.(73)

En diversos camps de la medicina, les interaccions farmacològiques (IFs) són habituals però sovint ignorades com a causa d'esdeveniments adversos.(80) En general, aproximadament l'1% dels ingressos hospitalaris són causats per IFs, amb un risc superior en pacients amb polifarmàcia.(80)

A més a més dels factors que poden explicar l'alta incidència de PRMs en pacients d'edat avançada que els exposen a EAs i IFs,(29) els pacients d'edat

avançada en general, i concretament els pacients infectats per l'hepatitis C, sovint són tractats per diversos professionals sanitaris, i concretament per diferents especialistes que prescriuen medicaments. Per tant, pot ser difícil proporcionar una visió global dels diferents medicaments prescrits en termes d'indicacions, durada de la teràpia, seguiment de les reaccions adverses i seguiment de l'eficàcia dels fàrmacs pels diferents problemes mèdics. A més, en població geriàtrica, la disminució de la capacitat de manejar fàrmacs (per exemple, la presa de comprimits dels seus envasos originals o la dificultat en les tècniques d'administració) pot provocar una disminució del compliment i una teràpia farmacològica potencialment inapropiada. A la gent gran se li solen prescriure els mateixos medicaments que els adults més joves, però aquests medicaments poden tenir diferent eficàcia que en persones grans, a les quals també es combinen amb altres medicaments amb més freqüència.(29) Malgrat aquests riscos, s'han generat poques dades sobre l'eficàcia i la seguretat dels medicaments en persones grans, ja que com s'ha comentat anteriorment les persones d'edat avançada, i especialment amb multimorbiditat o fràgils que consumeixen múltiples medicaments, estan infrarepresentades en els resultats dels assaigs clínics.(187)

Tot i que no sembla que els AAD s'associïn a esdeveniments adversos greus relacionats amb el fetge, els ronyons i el sistema cardiovascular, i en la majoria d'estudis no s'inclou a la població geriàtrica,(188) recentment s'han publicat

dades de seguretat en pacients d'edat avançada on s'ha relacionat un nombre elevat de reaccions adverses a medicaments (RAMs) evitables amb l'ús d'aquests, amb una proporció alta de pacients que discontinuen tractament conseqüència d'haver patit RAMs, suggerint que els errors de medicació, així com la suspensió innecessària del tractament amb AAD, pot provocar un desequilibri en la relació benefici-risc.(17)

La presència de comorbiditat i múltiples medicaments és freqüent en pacients amb VHC, fet que pot ocasionar efectes adversos, interaccions farmacològiques o errors de medicació.(169) Concretament, un estudi mostra que el 8% dels ingressos hospitalaris de pacients amb cirrosi és conseqüència d'esdeveniments adversos.(76)

Com que els pacients geriàtrics amb hepatitis C crònica són més vulnerables als esdeveniments adversos a medicaments, cal assegurar l'adequació de la farmacoteràpia en aquests pacients.(29) Per tal de definir estratègies preventives per als problemes relacionats amb medicaments (PRMs) en gent gran, cal tenir en compte els factors que hi contribueixen. A més a més, les transicions entre diferents nivells assistencials poden provocar discrepàncies no desitjades a la llista de medicaments i l'aparició de PRMs després de l'alta.(29) Per aquests motius hi ha diverses eines que permeten millorar la farmacoteràpia en les persones grans i el moment d'iniciar un tractament com el de l'hepatitis C, pot ser bo per revisar detalladament l'esquema terapèutic

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

del pacient per tal d'evitar l'abús, la sobreutilització i/o la infrautilització de medicaments.

Tenint en compte la dificultat del maneig dels tractaments que reben els pacients amb hepatitis C crònica, revisar el tractament d'una manera multidisciplinària pot ajudar a millorar el tractament.

2. HIPÒTESI DE TREBALL

- ✓ L'eficàcia i la seguretat dels tractaments amb antivirals d'acció directa per l'hepatitis C crònica en pacients majors de 65 anys poden estar influenciades per l'edat, la presència de malaltia hepàtica avançada, les múltiples comorbiditats que solen presentar els pacients geriàtrics, així com la presa de múltiples medicaments per tractar-les, els canvis en la farmacocinètica i la farmacodinàmica associats a aquesta població i el risc d'interaccions farmacològiques.

- ✓ Els pacients majors de 65 anys amb malaltia hepàtica avançada i polimedicats prenen medicació crònica que pot augmentar el risc d'esdeveniments adversos en iniciar el tractament amb antivirals directes per l'hepatitis C.

- ✓ La càrrega anticolinèrgica ha demostrat ser un predictor de resultats negatius en salut, relacionant-se positivament amb morbiditat i mortalitat. Els pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C poden estar rebent altres medicaments amb efectes anticolinèrgics que poden influir en la seguretat del tractament.

- ✓ Un enfocament multidisciplinari amb la presència d'un farmacèutic clínic a l'equip pot ajudar a millorar l'atenció als pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C.

3. OBJECTIUS

3.1. PRINCIPALS

- Avaluar l'impacte de les comorbiditats i les interaccions farmacològiques en l'eficàcia i la tolerabilitat dels antivirals d'acció directa pel tractament de la hepatitis C crònica en la població geriàtrica.
- Determinar la prevalença de càrrega anticolinèrgica, relacionada amb medicació crònica en pacients d'edat avançada tractats amb antivirals d'acció directa, i els factors de risc associats així com analitzar les conseqüències en la seguretat dels tractaments.

3.2. SECUNDARIS

- Analitzar les característiques dels pacients que inicien tractament amb antivirals d'acció directa per l'hepatitis C crònica pel que fa als factors relacionats amb la infecció i les comorbiditats.
- Avaluar els resultats d'eficàcia i seguretat en funció de l'edat, de la presència o absència de cirrosi i de l'experiència prèvia en tractament antiviral.

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

- Descriure el perfil farmacoterapèutic d'aquests pacients i valorar el risc d'interaccions farmacològiques.
- Identificar la presència de càrrega anticolinèrgica, els fàrmacs implicats, i els factors de risc associats comparant tres escales de mesura diferents (ACB, ARS i ADS) i relacionar-la amb esdeveniments adversos, ingrés hospitalari i mort.
- Valorar el treball en equip de metges, farmacèutics clínics, infermeres per la millora de l'atenció als pacients crònics amb hepatitis C que inicien tractament antiviral.

4. CÒPIA DELS ESTUDIS ORIGINALS

Efficacy and safety of direct-acting antivirals in older patients with cirrhosis and high comorbidity index

Patricia Amoros-Reboredo^a, Josep Miquel Sotoca^a, Zoe Mariño^b, Sergio Rodríguez-Tajes^b, Anna Pocurull^b, Dolores Soy^a, Xavier Forns^b and Sabela Lens^b

Objective There is scarce data with regard to the effectiveness and safety of direct-acting antivirals and possible drug–drug interactions between antiviral therapy and the multiple drugs frequently assumed by older patients. The aim is to evaluate the impact of comorbidities and drug–drug interactions on the efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in this population.

Methods Observational retrospective study of patients at least 65 years old receiving all-oral antiviral therapy between April 2015 and March 2016.

Results Two hundred sixty-one patients were identified. Age distribution: 65–74 (73.9%), 75–79 (18.4%) and ≥80 (7.7%) years. Average age was 71 years, 38.7% were male, and 90% of patients took concomitant medication (43% patients taking ≥ 5 medicines). Predicted clinically significant drug–drug interactions were present in 72.8% of patients. The sustained viral response 12 weeks after end of treatment was 96.9%. Patients with serious adverse events received more concomitant drugs and all of them presented a clinical risk group ≥06/5.

Conclusions Direct antiviral agents are highly effective also in older patients with advanced liver disease, comorbidities and concomitant medications. Serious adverse events increased with the number of concomitant medications and the severity of comorbidity. A clinical risk group score ≥06/5 may help to decide the indication of antiviral therapy in this difficult-to-treat population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;389–394

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

The increase in life expectancy and the long-term course of chronic hepatitis C virus contribute to the existence of a growing group of older patients candidates for antiviral therapy. In this setting, the physician has to face the question of whether to treat or not these patients [1]. Age has been during years a limitation for the treatment of hepatitis C, mainly because of the high prevalence of comorbidities, low tolerability and reduced efficacy of regimens with interferon in this population [2–5]. The approval of all-oral new antiviral drugs against hepatitis C, more effective, safer and better tolerated than previous interferon-based treatment has changed the current approach of the disease. However, at the same time, information about the therapeutic effectiveness of these drugs in real life clinical practice and their effect on the older population are limited.

Patients with advanced age often present significant morbidity. Nevertheless, available scientific evidence regarding the therapeutic benefits or risks in the setting of diverse chronic diseases is limited [6]. This is mostly due to the exclusion of older patients from most clinical trials and the lack of high-quality evidence on the benefits and

safety of treatments in the case of major chronic diseases. In this setting, most clinical practice guidelines related to major chronic diseases do not include clear recommendations for older population [4,7,8].

In regard to hepatitis C, the efficacy and safety information on hepatitis C virus (HCV) antiviral therapy in older patients is scarce. In many clinical trials, only patients with few comorbidities and limited concomitant medications were included [9]. The combination of advanced liver disease and older age makes an individual vulnerable and more likely to have extrahepatic comorbidities such as diabetes, chronic kidney disease and cardiovascular disease [1]. Aging also causes changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, and the results of these changes are generally a longer drug activity, greater or lesser effect of the drug, and an increase in the incidence of drug toxicity [10]. Moreover, patients may suffer drug–drug interactions (DDIs) between direct-acting antivirals (DAAs) and medications during antiviral treatment [9]. As a result, older patients are particularly susceptible to adverse drug reactions, mostly due to multiple comorbidities and cognitive and functional impairment, a high prevalence of multiple medications (polypharmacy), and age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [11–13].

Recently, effectiveness and safety of DAAs in the older has been a matter of interest. Although some studies have evaluated efficacy and safety of DAAs in older population, data about advanced liver stage, and the influence of polypharmacy and comorbidities is scarce [1–4,14].

Recognizing the influence of comorbidities and the tolerance to the potential side effects of new treatments

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2020, 32:389–394

Keywords: antiviral, comorbidity, hepatitis C, older

^aPharmacy Service, Hospital Clinic and ^bLiver Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, Spain

Correspondence to Sabela Lens, MD, Liver Unit, Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain

Tel: +34 93 2275753/+34 932271779; e-mail: slens@clinic.cat

Received 28 February 2019 **Accepted** 6 May 2019

can help in optimizing the treatment of HCV among these patients. The aim of this study is to evaluate the impact of comorbidities and DDIs on the efficacy and tolerability of DAAs in the older population.

Methods

This was an observational, retrospective study conducted in a third-level hospital (Barcelona, Spain).

All patients aged at least 65 years starting antiviral therapy in routine clinical practice between April 2015 and March 2016 were included in the analysis. The study was approved by the local Clinical Research Ethics Committee and authorized by the Spanish Agency for Medicines and Health Care Products. All data were anonymized.

Variables

The following demographic and clinical variables were collected: age, gender, baseline comorbidities (such as the presence of diabetes mellitus, cardiovascular disease, arterial hypertension, arrhythmia, chronic obstructive pulmonary disease, depression and history of extrahepatic malignancy) and virological and clinical factors related to HCV infection (genotype, degree of fibrosis, liver function, liver transplant, esophageal varices, antiviral therapy and treatment duration).

Comorbidities were analyzed using the clinical risk group (CRG). The CRG is groupers of morbidity that allow classifying patients based on their chronic illness in order to establish the clinical differential risk associated to healthcare resource utilization. These groupers report the individual health status and illness severity level, contemplating whether the disease is acute or chronic and the number of organs or systems affected [15,16]. People were classified in the CRG from 1 to 9 according to health status (CRG 1: healthy; CRG 2: acute illness; CRG 3: chronic minor disease; CRG 4: multiple minor chronic diseases; CRG 5: significant chronic disease; CRG 6: significant chronic disease in two organs; CRG 7: significant chronic disease in three or more organs; CRG 8: neoplasms; CRG 9: catastrophic condition) and with a second number (/01-06) according to severity level. Later, those presenting a high comorbidity index were selected, which corresponded to chronic diseases in two or more affected organs and a high severity level ($\geq 6/05$).

Pharmacologic variables included: number of concomitant medication at starting DAAs, Qualitative classification of drugs under the Anatomical Therapeutic Chemical classification System, DAAs treatment: suspension/substitution or modification of doses and pharmacological interactions. DDIs were assessed according to the University of Liverpool website: <http://www.hep-druginteractions.org/>. DDIs were considered as predicted clinically significant when defined as category 2/3 in the website. If any information regarding to the impact of interactions on the choice of antiviral regimen was detected, it was also registered.

Efficacy

Sustained virological response (SVR) was defined as undetectable HCV RNA 12 weeks after end of therapy. Virological relapse was defined as any detectable HCV

RNA during follow-up in a patient with undetectable HCV RNA at the end of the treatment. Virological breakthrough was defined as a confirmed quantifiable HCV RNA level after undetectable HCV RNA during treatment.

Safety

Adverse events described in computerized clinical history during DAAs treatment were collected. Severe adverse events (SAEs) included any events leading to hospital admission, new decompensation events, or worsening of previous decompensation, hepatocellular carcinoma (HCC) or death.

Results were analyzed using descriptive statistics and taking into account the defined age subgroups (65–74, 75–79 and ≥ 80 years).

Results

Baseline characteristics

A total of 261 consecutive patients aged at least 65 years that were treated with DAAs combination regimens were included. Of these, 193 (74%) were aged 65–74 years, 48 (18%) were aged 75–79 years and 20 (8%) were aged ≥ 80 years at the start of treatment. Mean age was 71 years (range, 65–84 years) and 39% were men ($n = 101$). Baseline characteristics are summarized in Table 1. The prevalence of cirrhosis was high (74%), especially in patients aged at least 80 years. In accordance with our geographical area, genotype 1b was predominant ($n = 232$; 89%). A large number of patients ($n = 126$; 48%) had failed to a prior interferon-based antiviral treatment, although the majority 75% of patients aged at least 80 years were treatment naive.

A total of 22 patients (8.4%) had undergone previous liver transplantation. Regarding baseline liver disease, the mean stiffness was 19 ± 14 kilopascals (kPa). High comorbidity index (CRG $\geq 06/5$) was present in 113 patients (43.3%). Arterial hypertension and diabetes mellitus were the most frequent comorbidities (55.9 and 20.7%, respectively). Fifty-five patients (21.1%) had previous cancer history, 22 of them HCC.

All patients were treated with interferon-free regimens; the most common were ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir (3D) or sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV). DAA treatment schedule was: 3D \pm ribavirin (RBV) 134 patients (51.3%), SOF/LDV \pm RBV 103 patients (39.5%), SOF + RBV 12 patients (4.6%), SOF/simeprevir \pm RBV 8 patients (3.1%) and SOF/daclatasvir \pm RBV 4 patients (1.5%). RBV was taken by 165 patients (63.2%). Treatment duration was 12 weeks (215, 83.7%).

Virological response and safety

Overall, the SVR 12 weeks after end of treatment (SVR12) was 96.9% (Fig. 1). According to age groups, 97% of patients aged 65–74 achieved SVR12, 96% of those aged between 75 and 79 years, and 95% of those aged ≥ 80 years (Fig. 2). SVR rates were similar regardless cirrhosis status [96.4% in cirrhosis and (98.6% without cirrhosis)] or previous treatment response (97% in naive and 96.9% in treatment experienced). Four patients prematurely discontinued treatment. In patients

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Age groups (years)			
	65–74 (193)	75–79 (48)	≥80 (20)	All (261)
Age, years	69 (65–74)	76 (75–79)	82 (80–84)	71 (65–84)
Male gender	79 (40.9%)	14 (29.2%)	8 (40.0%)	101 (38.7%)
ALT, U/L	81 (11–384)	69 (14–298)	81 (25–487)	79 (11–487)
AST, U/L	86 (27–442)	78 (14–331)	67 (24–433)	83 (14–442)
Bilirubin, mg/dL	1.0 (0.3–5.1)	0.95 (0.4–5.1)	1.0 (0.6–1.6)	1.0 (0.3–5.1)
Albumin, g/L	42 (25–87)	41 (20–50)	44 (35–49)	42 (20–87)
Creatinin, mg/dL	0.75 (0.34–9.72)	0.73 (0.35–1.22)	1.0 (0.46–1.17)	0.75 (0.34–9.72)
Hemoglobin, g/dL	136 (73–172)	135 (88–181)	141 (112–167)	136 (73–181)
Platelet count × 10 ⁹ /L	121 (28–294)	115 (48–360)	141 (66–374)	121 (28–374)
INR	1.13 (0.96–5.27)	1.11 (1.00–1.78)	1.11 (0.93–1.9)	1.12 (0.93–5.27)
HCV RNA [log ₁₀], U/mL	6.12 (2.62–7.42)	6.06 (3.06–6.91)	5.95 (4.70–6.91)	6.12 (2.62–7.42)
HCV genotype				
1a	9 (4.7%)	3 (6.2%)	1 (5.0%)	13 (5.0%)
1b	171 (88.6%)	43 (89.6%)	18 (90.0%)	232 (88.9%)
2	8 (4.1%)	2 (4.2%)	1 (5.0%)	11 (4.2%)
3	4 (2.1%)	0	0	4 (1.5%)
4	1 (0.5%)	0	0	1 (0.4%)
kPa value	1.6 (4.3–7.5)	14.5 (5.3–69.1)	23.2 (7.8–75)	19.8 (4.3–75)
Fibrosis stage				
F0–F1	4 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (5.0%)	6 (2.3%)
F2	13 (6.7%)	6 (12.5%)	0	19 (7.3%)
F3	35 (18.1%)	7 (14.6%)	2 (10.0%)	44 (16.9%)
F4 (Cirrhosis)	141 (73.1%)	33 (68.8%)	18 (90.0%)	192 (73.6%)
HCV treatment experienced	101 (52.3%)	20 (41.7%)	5 (25.0%)	126 (48.3%)
Previous liver transplantation	17 (8.8%)	5 (10.4%)	0	22 (8.4%)
Previous extrahepatic tumors	36 (18.7%)	15 (31.3%)	4 (20.0%)	55 (21.1%)
Previous HCC	13 (6.7%)	7 (14.6%)	2 (10.0%)	22 (8.4%)
Arterial hypertension	98 (50.8%)	30 (62.5%)	18 (90.0%)	146 (55.9%)
Diabetes	37 (19.2%)	12 (25.0%)	5 (25.0%)	54 (20.7%)
Cardiopathy	30 (15.5%)	8 (16.7%)	3 (15.0%)	41 (15.7%)
Arrhythmia	12 (6.2%)	2 (4.2%)	2 (10.0%)	16 (6.1%)
COPD	9 (4.7%)	4 (8.3%)	0	13 (5.0%)
Depression	23 (11.9%)	4 (8.3%)	0	27 (10.3%)
Clinical risk group (>06/5)	82 (42.5%)	24 (50.0%)	7 (35.0%)	113 (43.3%)
Concomitant medication				
Use of concomitant medication	175 (90.7%)	42 (87.5%)	18 (90.0%)	235 (90.0%)
Number of medicines				
0–4	4 (0–16)	4 (0–12)	4 (0–10)	4 (0–16)
5–9	109 (56.5%)	28 (58.3%)	12 (60.0%)	149 (57.1%)
≥10	76 (39.4%)	18 (37.5%)	7 (35.0%)	101 (38.7%)
≥10	8 (4.1%)	2 (4.2%)	1 (5.0%)	11 (4.2%)

Data are given as median (range) or as number cases (%).

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; INR, international normalized ratio; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; kPa, kilopascals.

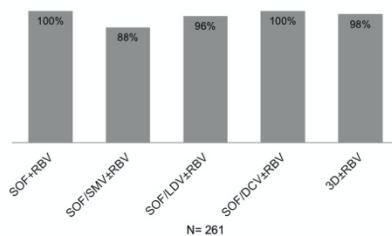


Fig. 1. Sofosbuvir (SOF), ribavirin (RBV), simeprevir (SMV), ledipasvir (LDV), daclatasvir (DCV), and ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir (3D).

who received the scheduled treatment, there was only one virological failure and the SVR12 in these patients was 99.6% (253/254) (Fig. 1).

SVR assessment was not available in three patients, one patient was lost to follow up after antiviral therapy and two patients died between end of treatment and SVR assessment, both of them due to liver failure. One patient treated with SOF/LDV + RBV died one week after the

of 12 weeks of treatment (67 years old, CRG 06/5), and one patient treated with SOF/LDV died 8 weeks after end of 24 weeks of treatment (76 years old, CRG 07/5). The cause of death was unrelated to the DAA therapy according to physician criteria.

Overall, adverse events were reported by 86% of patients. The most reported adverse events were fatigue (41.4%), gastrointestinal symptoms (26.4%) and skin complaints (21.8%).

SAEs were reported in 17 (6.5%) patients. The type of SAEs included hospital admission (six patients), transfusion (five patients), death (four patients) and hepatic decompensation (two patients). Four patients prematurely discontinued antiviral therapy. Two patients discontinued treatment prematurely due to adverse events: one patient discontinued after 1 week due to toxicodermis and another patient discontinued after 3 weeks due to adverse events and malaise. In addition, two G1b patients died within the treatment period: One patient treated with died after 4 weeks due to hemorrhagic stroke (70 years old, CRG 08/4) and another patient died after 2 weeks due to severe respiratory failure (65 years old, CRG 06/5).

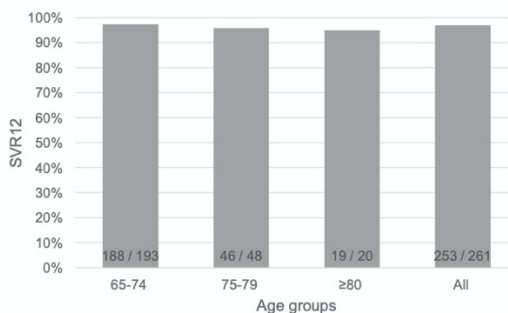


Fig. 2. Sustained virological response (SVR12).

Table 2. List of the most frequently prescribed therapeutic groups (taken by >5% of the study cohort)

Concomitant medication (therapeutic group)	n Patients	% Patients
C03 Diuretics	126	48%
N05 Psycholeptics	88	34%
A02 Drugs for acid-related disorders	86	33%
C09 Agents acting on the renin-angiotensin system	86	33%
C07 Beta blocking agents	68	26%
A10 Drugs used in diabetes	67	26%
A12 Mineral supplements	63	24%
N02 Analgesics	46	18%
B01 Antithrombotic agents	42	16%
N06 Psychoanaleptics	36	14%
C08 Calcium channel blockers	32	12%
G04 Urologicals	30	11%
H03 Thyroid therapy	30	11%
L04 Immunosuppressants	27	10%
R03 Drugs for obstructive airway diseases	26	10%
A06 Drugs for constipation	19	7%
A11 Vitamins	19	7%
M05 Drugs for treatment of bone diseases	19	7%
C01 Cardiac therapy	18	7%
B03 Antianemic preparations	16	6%
A05 Bile and liver therapy	15	6%
C10 Lipid modifying agents	15	6%
S01 Ophthalmologicals	14	5%
H02 Corticosteroids for systemic use	13	5%
M04 Antigout preparations	13	5%

Concomitant medication and drug-drug interactions

Overall, 90% of patients took concomitant medication (median number of drugs 4 [range, 0–16]), with 43% patients taking ≥5 medicines. The most used drugs were diuretics (48%), psycholeptics (34%), drugs for acid-related disorders (33%) and agents acting on the renin-angiotensin system (33%). Information about concomitant medicines is shown in Table 2.

Predicted clinically significant DDIs were present in 72.8% of patients with concomitant medicines. The rate of DDIs did not differ among age categories. According to age groups, 127 (72.6%) patients aged 65–74 years suffered DDIs, 32 (76.2%) patients aged 75–79 years and 12 (66.7%) patients aged ≥80 years.

A total of 206 medications were searched in the interactions checker. In 18 patients (6.9%), risk interactions determined treatment regimen. In 28% of interactions checked, there was no clear data (calcium supplements were taken by 23% of patients, and there was no clear data with any of the available DAAs).

Table 3. Baseline characteristics of patients presenting severe adverse events (n = 17)

Variable	N = 17
Age, years	71 (65–84)
Male gender	6 (35.3%)
Fibrosis stage	
f0-f1	0
f2	1 (5.9%)
f3	2 (11.8%)
f4	14 (82.4%)
kPa value	19.9 (8.3–75)
Previous liver transplantation	1 (5.9%)
Clinical risk group (>06/5)	17 (100%)
Arterial hypertension	10 (58.8%)
Diabetes	7 (41.2%)
Cardiopathy	3 (17.6%)
Arrhythmia	2 (11.8%)
COPD	0
Depression	1 (5.9%)
Tumor	6 (35.3%)
History of previous HCC	4 (23.5%)
Treatment experienced	8 (47.1%)
HCV genotype	
1a	1 (5.9%)
1b	16 (94.1%)
2	0
3	0
4	0
DAA treatment schedule	
SOF + RBV	0
SOF/SMV ± RBV	0
SOF/LDV ± RBV	12 (70.6%)
SOF/DCV ± RBV	0
3D ± RBV	5 (29.4%)
Use of RBV	9 (52.9%)
Number of medicines	
0–4	4 (23.5%)
5–9	11 (64.7%)
≥10	2 (11.8%)
Patients with predicted clinically significant drug-drug interactions	9 (52.9%)

Data are given as median (range) or as number cases (%).

3D, ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DCV, daclatasvir; INR, international normalized ratio; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; kPa, kilopascals; LDV, ledipasvir; RBV, ribavirin; SAEs, severe adverse events; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir.

In our study population, patients presenting SAEs took more concomitant drugs (6 vs. 4), with 76.5% of them taking ≥5 medicines (vs 43% of all study patients). All patients with SAEs (100%) presented a CRG ≥ 06/5 (Table 3).

Discussion

This real world population study shows that DAAs are safe, effective and well tolerated in older patients with cirrhosis and comorbidities and the results are not affected by age. However, patients with a high comorbidity index are more likely to suffer SAEs.

Attention to chronic patients is one of the most important challenges for the health systems of developed countries [17]. The prevalence of multimorbidity (the coexistence of multiple chronic diseases) in older patients ranges from 55 to 98% based on the systematic reviews. The presence of comorbidity also predicted adverse event-related hospitalization in community-dwelling older patients. In a population-based retrospective study, comorbidity predicted a higher rate of readmission in older patients due to adverse events, especially those with comorbidities often managed in the community [11]. Compared with other studies [3,18], a larger number of patients suffered adverse events (86%). However, only a few of them stopped treatment due to adverse events. According to other authors [19], modern healthcare systems are mostly organized around single-system illnesses, but most older people have multiorgan problems. In our study, we found a high rate of comorbidity and clinical complexity in the older age group; indeed 43.3% of patients had a CRG greater than or equal to 06/5. The results of our study confirm that age category does not have an impact on treatment efficacy, which has been also previously found in previous studies [18,20–22]. However, comorbidity may affect safety during antiviral therapy. These findings are in accordance with a previous study reporting that patients with three or more comorbidities were the most at risk for experiencing adverse events [1]. The latter data are supported by another study concluding that DAAs therapy is cost-effective in older patients with the exception of those who accomplished the definition of frail [19]. It may be challenging for physicians to easily identify patients who are at high risk of adverse events. Paying particular attention to patients who are at high risk could reduce the impact of these events, both in terms of cost and quality of care [23].

Although this study introduces new data about HCV treatment in aged patients taking into account CRG, more studies are needed in patients with comorbidities to corroborate these findings. Recently, Ampuero *et al.* [24] presented an algorithm to identify patients who are more likely to benefit from DAA therapy, reinforcing the impact of comorbidities. In their study, the HepCom score, a combination of Charlson comorbidity index, age and liver function (international normalized ratio, albumin and bilirubin) enabled detection of a group at high risk of short-term mortality and relevant clinical events. This score showed superiority compared to the Charlson index or to the CirCom index (adapted for cirrhosis) alone; however, the formula is complex and an automatized calculator is awaited [25,26].

The rate of DDIs in our study was 66% of all study patients. In addition, 171 patients had clinically significant DDIs. This rate is higher than reported in other studies [9]. Although in 7% ($n = 18$) of patients the risk of interactions determined treatment regimen, the majority of potential clinically significant DDIs did not influence on the treatment election. A meticulous DDIs assessment

before treatment initiation and careful monitoring therefore is needed to avoid DDIs, especially among patients with advanced liver disease or older age. In this setting, a multidisciplinary approach, with a person-centered care managed by hepatologists, nurses and pharmacists, could minimize the real risk and allow patient treatment (also described by Petrovic *et al.* [27]).

The main strengths of our study are the analysis of DDIs and comorbidities in a real world population of older patients receiving DAA therapy including a large number of cirrhotic patients. Nevertheless, the study also has some limitations. First, the retrospective nature of the study may imply some selection bias. Although CRG measurement system has recently been incorporated into the primary care information systems in our field, it should be noted that the CRG have been developed mainly in the United States; however, several studies had shown the capability of CRG-based models to identify chronic patients in our health area [15,28–30]. This study adds new evidence in order to consider the appropriateness of antiviral therapy in the older population with HCV infection and advanced liver disease, two characteristics poorly represented in the registration trials. Our data provide relevant information about new DAAs safety in patients with high comorbidity index, which should be taken into account in order to decide or not to offer an antiviral treatment.

In conclusion, DAA are highly effective also in older patients with advanced liver disease, comorbidities and concomitant medications causing DDIs. However, the rate of SAEs increased with the number of concomitant medications and the severity of comorbidity (CRG). A CRG score $\geq 06/5$ may help to decide the indication of antiviral therapy in this difficult-to-treat population.

Acknowledgements

X.F. received support in part by Instituto de Salud Carlos III (PI18/00079), Ministerio de Economía y Competitividad, co-funded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, Una manera de hacer Europa. X.F. also received a grant from Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (grant 2017_SGR_1753). S.L., Z.M. and X.F. also received support by the Spanish Health Ministry (Plan Estratégico Nacional contra la Hepatitis C). CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III. SRT received a Rio Ortega grant CM17/00015 (ISCIII) and research grants from the Catalan Society of Digestology and the Hospital Clínic Barcelona.

Conflicts of interest

X.F. received unrestricted grant support from Abbvie and has acted as advisor for Abbvie, and Gilead. S.L. has acted as advisor for Abbvie, Janssen, and Gilead. Z.M. has acted as advisor for BMS. There are no conflicts of interest for the remaining authors.

References

- 1 Ippolito AM, Iacobellis A, Milella M, Conti F, Messina V, Valvano MR, *et al.* Hepatitis C virus clearance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:85–91.

- 2 Vermeiren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:856–865.
- 3 Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, et al. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat* 2017; 24:454–463.
- 4 Saab S, Park SH, Mizokami M, Omata M, Mangia A, Eggleton E, et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology* 2016; 63:1112–1119.
- 5 Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8459–8467.
- 6 Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Special populations: treating hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis and/or advanced renal impairment. *Liver International* 2017; 37 (Suppl 1): 19–25.
- 7 San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: Prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr* 2015; 15:42.
- 8 Saab S, Rheeem J, Sundaram V. Hepatitis C infection in the elderly. *Dig Dis Sci* 2015; 60:3170–3180.
- 9 Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, et al. Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. *PLoS One* 2017; 12:e0172159.
- 10 Trivalle C, Cartier T, Verry C, Mathieu AM, Davrinche P, Agostini H, et al.; IMEPAG GROUP. Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: a randomised trial of a program to reduce adverse drug effects. *J Nutr Health Aging* 2010; 14:57–61.
- 11 Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelfino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions – the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging* 2016; 11:497–505.
- 12 Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schmadler KE, Hanlon JT. Meta-analysis of interventions to reduce adverse drug reactions in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:282–288.
- 13 Lattanzio F, Laino I, Pedone C, Corica F, Maltese G, Salerno G, et al. Geriatric conditions and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13:96–99.
- 14 Lens S, Fernández I, Rodríguez-Tajes S, Hontangas V, Vergara M, Forné M, et al.; Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Interferon-free therapy in elderly patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1400–1409.
- 15 Lozano-Vidal R, López-Pisa RM, Boyero-Granados A, Recio-Ramos S, Padín-Minaya C, Garzón-Quñones M, Rodríguez-Latre LM. Stratification of clinical risk groups in a population over 65 years: features and nursing assessment. *Enferm Clin* 2014; 24: 290–295.
- 16 Hughes JS, Averil RF, Eisenhandler J, Goldfield NI, Muldoon J, Neff JM, Gay JC. Clinical risk groups (CRGs): a classification system for risk-adjusted capitation-based payment and health care management. *Med Care* 2004; 42:81–90.
- 17 Coderch J, Pérez-Bernuzo X, Sánchez-Pérez I, Sánchez E, Ibern P, Pérez M, et al. Assessment of the effectiveness of a proactive and integrated healthcare programme for chronic complex patients. *Gac Sanit* 2018; 32:18–26.
- 18 Trifan A, Stancliu C, Gheorghe L, Iacob S, Curescu M, Cijevschi Prelipcean C, et al. Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir with ribavirin for the treatment of HCV genotype 1b compensated cirrhosis in patients aged 70 years or older. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e9271.
- 19 Ciaccio A, Cortesi PA, Bellelli G, Rota M, Conti S, Okolicsanyi S, et al. Direct-acting antivirals combination for elderly patients with chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Liver Int* 2017; 37:982–994.
- 20 Ozono Y, Nagata K, Hasuke S, Iwakiri H, Nakamura K, Tsuchimochi M, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir and ledipasvir in Japanese patients aged 75 years or over with hepatitis C genotype 1. *World J Hepatol* 2017; 9:1340–1345.
- 21 Jhaveri MA, Manne V, Kowdley K V. Chronic hepatitis C in elderly patients: current evidence with direct-acting antivirals [internet]. *Drugs Aging*. 2018; 35:117–22.
- 22 Mazzarelli C, Considine A, Childs K, Carey I, Manini MA, Suddle A, et al. Efficacy and tolerability of direct-acting antivirals for hepatitis C in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:1339–1345.
- 23 Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29:453–462.
- 24 Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, et al. Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. *J Hepatol* 2018; 68:940–948.
- 25 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [internet]. *J Chronic Dis*. 1987; 40:373–83.
- 26 Jepsen P, Vilstrup H, Lash TL. Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2014; 146:147–156; quiz e15.
- 27 Petrovic M, Somers A, Onder G. Optimization of geriatric pharmacotherapy: role of multifaceted cooperation in the hospital setting. *Drugs Aging* 2016; 33:179–188.
- 28 Orueta JF, Nuño-Solinis R, Mateos M, Vergara I, Grandes G, Esnaola S. Predictive risk modelling in the spanish population: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2013; 13:269.
- 29 Sánchez Mollá M, Candela García I, Gómez-Romero FJ, Orozco Beltrán D, Ollero Baturone M. Concordancia entre sistemas de estratificación e identificación de pacientes crónicos complejos en Atención Primaria [internet]. *Rev Calif Asist*. 2017; 32:10–16.
- 30 Guirguet C, Pera G, Castells A, Toran P, Grau J, Rivero I, et al. Impact of comorbid conditions on participation in an organised colorectal cancer screening programme: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2017; 17:524.



Article

Anticholinergic Burden and Safety Outcomes in Older Patients with Chronic Hepatitis C: A Retrospective Cohort Study

Patricia Amoros-Reboredo ¹, Dolors Soy ², Marta Hernandez-Hernandez ³, Sabela Lens ^{4,5}
and Conxita Mestres ^{3,*}

¹ Pharmacy Service Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; patri.amoros@gmail.com

² Pharmacy Service Division of Medicines Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, IDIBAPS, 08036 Barcelona, Spain; DSOY@clinic.cat

³ School of Health Sciences Blanquerna, University Ramon Llull, 08025 Barcelona, Spain; martahh1@blanquerna.url.edu

⁴ Liver Unit Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, IDIBAPS, 08036 Barcelona, Spain; SLENS@clinic.cat

⁵ Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: concepcionm@blanquerna.url.edu; Tel.: +34-93-253-32-74

Received: 29 March 2020; Accepted: 21 May 2020; Published: 26 May 2020



Abstract: *Aim:* Older patients with chronic hepatitis C infection starting direct-acting antivirals (DAAs) are frequently prescribed multiple medications that may be categorized as inappropriate. Anticholinergic burden has been shown to be a predictor of adverse health and functional outcomes. Different scales are available to calculate anticholinergic burden. The aim of this study was to determine the prevalence of anticholinergic medication among older patients treated with DAAs and the risk factors associated using the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale, the Anticholinergic Risk Scale (ARS) and the Anticholinergic Drug Scale (ADS) and analyze the resulting safety consequences. *Methods:* Observational, retrospective cohort study of consecutive patients ≥ 65 years old receiving DAAs and taking concomitant medication. This study was conducted in accordance with the Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology Statement. *Results:* 236 patients were included. The average age was 71.7 years, 73.3% cirrhotic, and 47% patients took ≥ 5 medicines. According to the ACB, ARS and ADS scales, 35.2% ($n = 83$), 10.6% ($n = 25$) and 34.3% ($n = 81$) of the patients were treated with anticholinergic medication. Two hundred-and-six (86%) patients presented any adverse events (AEs) during therapy. ARS scale showed a significant relationship between presence of anticholinergic medication and AEs. A large number of patients suffered anticholinergic events, with more events per patient in patients taking anticholinergic drugs. *Conclusions:* Older hepatitis C chronic patients are exposed to potentially inappropriate polypharmacy and anticholinergic risk, according to the ACB, ARS and ADS scales. The three scales showed different results. Only the ARS scale was associated with AEs, but the rate of anticholinergic effects per patient was significantly higher in patients with anticholinergic drugs, regardless of the scale used. Consider quality of pharmacotherapy when starting DAA with a multidisciplinary approach could improve health outcomes.

Keywords: ageing; patient safety; drug use; adverse events; polypharmacy

1. Introduction

Elderly patients are particularly susceptible to adverse drug effects, mostly due to multiple comorbidities and cognitive and functional deficit, a high prevalence of multiple drugs, and age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [1–3].

Drug prescription is generally based on evidence-based clinical guidelines for a single condition, and does not usually take into account multimorbidity. As a result, patients are often prescribed multiple medications by specialists guided by specific guidelines for their pathology, with limited consideration of comorbidities and concurrent medications, which in combination makes managing a disease difficult and likely to cause harm [4,5]. Commonly, the use of five or more medications is defined as polypharmacy; however, this definition is unable to distinguish between appropriate and inappropriate medication use [4]. Polypharmacy in older adults is linked to inappropriate drug treatment and has been associated with adverse drug events, hospitalization, and even death, for this reason, the World Health Organization (WHO) has described polypharmacy as a significant public health challenge [5,6]. In this way, it is essential to identify patients at risk to reduce the impact of these events both in terms of cost and quality of care [7]. Several tools have been defined in the literature to identify patients at risk, including anticholinergic burden scales [4,8].

Acetylcholine is a neurotransmitter that is involved in many physiological processes [9]. A large number of drugs have anticholinergic activity that is unrelated to their primary mode of action, acting on muscarinic receptors located in the brain, heart, exocrine glands and smooth muscle, which are described as anticholinergic or antimuscarinic adverse effects [9–11]. These effects include dry mouth and eyes, blurred vision, dry skin, constipation, tachycardia, urinary retention, sedation, restlessness, anxiety, confusion and delirium [9,11,12]. The prevalence of anticholinergic use in older patients ranges from 8% to 37% [13]. The accumulation of higher levels of exposure due to one or more anticholinergic medications, and the attendant increased risk of medication-related adverse effects, is termed anticholinergic burden [10]. Older patients are more susceptible to these effects due to decreased renal and hepatic metabolism, as well as the increased permeability of the blood–brain barrier.

Recently, the efficacy and safety of direct acting antivirals (DAA) in elderly patients has been a topic of interest [14–27]. These are highly effective also in older patients with hepatitis C-related liver disease, comorbidities and concomitant medications causing drug–drug interactions (DDIs) [14,15,20–22]. However, in a recent study from our group, a larger number of patients (86%) suffered adverse events (AEs) and the rate of serious AEs (SAEs) increased with the number of concomitant medications and the severity of comorbidity, highlighting that older patients with high comorbidity and polypharmacy were more prone to suffer SAEs [22]. Other studies also concluded that incidence of adverse events is higher in patients with comorbidities [20,25]. Thus, clinicians treating patients with DAA may be unaware that many medications frequently used to treat common chronic conditions might have weak anticholinergic properties. These drugs, when used singly or in combination, may result in adverse effects through the accumulation of anticholinergic burden and may increase the risk of suffering AEs [28].

Multiple scales exist for the measurement of the anticholinergic burden but they show differences in terms of the medications they include and the anticholinergic potency score for each medication [10,12,29]. Among the most used are the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale, the Anticholinergic Risk Scale (ARS) and the Anticholinergic Drug Scale (ADS) [12,30–34].

The aim of this study was to determine the prevalence of anticholinergic medication among older patients treated with DAAs and the risk factors associated, using the ACB, ARS and ADS scales, and analyze the resulting safety consequences.

2. Methods

This was an observational, retrospective cohort study conducted in a third-level university hospital (Hospital Clínic, Barcelona, Spain).

Over 11 months, all patients aged ≥ 65 years starting antiviral therapy in routine clinical practice and taking at least one concomitant medication were included in the analysis. The study was approved by the local Clinical Research Ethics Committee (HCB/2016/0872). All data were anonymized. This study was conducted in accordance with the STROBE (Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology) Statement.

2.1. Variables

Demographic and clinical variables were collected, using data from the electronic records: age, gender, baseline comorbidities and virological and clinical factors related to HCV infection (genotype, degree of fibrosis, liver function, liver transplant, esophageal varices, antiviral therapy and treatment duration). Cirrhosis was diagnosed based on a liver stiffness value > 12.5 kPa or the presence of portal hypertension (esophageal varices, clinical decompensation or a hepatic venous pressure gradient ≥ 6 mmHg) [35]. Electronic records contained rich clinical records with high-quality data, including diagnosis codes, pharmacy, lab test results hospital admissions, emergency and ambulatory visits.

2.2. Comorbidities

Comorbidities were analyzed using the Clinical Risk Group (CRG) [36]. The CRG are a population classification system that uses inpatient and ambulatory diagnosis and procedure codes, pharmaceutical data and functional health status to assign each individual to a single, severity-adjusted group. These groups report the individual health status and illness severity level, contemplating whether the disease is acute or chronic and the number of organs or systems affected [22,36,37]. Those presenting a high comorbidity index, which corresponded to chronic diseases in 2 or more affected organs and a high severity level ($\geq 6/05$), were selected for closer analysis.

2.3. Exposure to Polypharmacy and Anticholinergic Medication

Pharmacologic variables included: Number of concomitant medication at starting DAAs (patients were classified as “oligopharmacy” if <5 drugs, “moderate polypharmacy” if 5–9 drugs and “excessive polypharmacy” if ≥ 10 drugs) [30]. Qualitative classification of drugs under the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification System. All drug–drug interactions (DDIs) were assessed according to the University of Liverpool website: <http://www.hep-druginteractions.org/>, with a multidisciplinary approach managed by hepatologists, nurses and clinical pharmacists.

Anticholinergic burden was assessed according to the “Web Portal Software Anticholinergic Burden Calculator”: <http://www.anticholinergicscales.es/>. These scales rank anticholinergic agents into 3 categories: category 1: agents with a low effect; category 2: those with a moderate effect; category 3: those with a high effect [32–34].

2.4. Assessing Clinical Outcomes

Safety assessments included laboratory data, physical examinations, evaluation of vital signs and the reporting of adverse events (AEs) specified at the computerized clinical history during DAAs treatment were collected. AEs were defined, according to Good Clinical Practice, as any untoward medical occurrence which does not necessarily have a causal relationship with the treatment [38]. Patients had been followed up until 12 weeks after the end of treatment with clinical and laboratory evaluations, by the same team of physician, nurse and pharmacist. Safety outcomes were analyzed according to the presence or not of anticholinergic medications, cirrhosis, high comorbidity, and the use of ribavirin and DDIs between DAA and concomitant medications.

Any event related to anticholinergic effects were classified as anticholinergic (Ach) event, specifically, events related to dry mouth and eyes, blurred vision, dry skin, constipation, tachycardia, urinary retention, sedation, restlessness, anxiety, confusion and delirium.

2.5. Statistical Analysis

Quantitative variables were compared by Student's t-test. Results were analyzed using the χ^2 -test for comparison between qualitative variables. In addition, different groups of patients according to anticholinergic burden were considered: 1–2 points (low anticholinergic burden) and ≥ 3 points (high anticholinergic burden) according to ADS, ACB and ARS scales. If data of anticholinergic risk was missing for one drug it was considered as no risk. If no anticholinergic risk data were available for a drug, it was considered non-risk (0 points). $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

A total of 236 patients aged ≥ 65 years treated with DAAs combination regimens were included. The mean age was 71.7 years (SD 4.7 years) and 62.3% were female ($n = 147$). A summary of baseline characteristics is provided in Table 1. Genotype 1b was predominant ($n = 210$; 89%), almost half of patients ($n = 117$; 49.6%) had failed to a prior interferon-based antiviral treatment, 22 patients (9.3%) had undergone previous liver transplantation and 173 had advanced liver disease or cirrhosis (73.3%). High comorbidity index (CRG $\geq 06/5$) was present in 105 patients (44.5%). Arterial hypertension and diabetes mellitus were the most frequent comorbidities (59.3% and 22.5%, respectively). Forty-seven patients (19.9%) had previous cancer history, all in complete remission, 18 of them hepatocellular carcinoma. All patients were treated with interferon-free regimens; the most common were ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir (3D) or sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV). The DAA treatment schedule was: 3D \pm ribavirin (RBV) 118 patients (50.0%), SOF/LDV \pm RBV 100 patients (42.4%), SOF + RBV 10 patients (4.2%), SOF/simeprevir (SMV) \pm RBV 5 patients (2.1%) and SOF/daclatasvir (DCV) \pm RBV 3 patients (1.3%). RBV was taken by 151 patients (64.0%). The treatment duration scheduled was 12 weeks in most patients (193 patients, 81.8%).

Table 1. Baseline characteristics.

Variable	N = 236
Age, years	71.7 (4.7)
Female gender	147 (62.3%)
Fibrosi stage:	
f0–f1	6 (2.5%)
f2	16 (6.8%)
f3	41 (17.4%)
Cirrhosis	173 (73.3%)
Previous liver transplantation	22 (9.3%)
Clinical Risk Group (>06/5)	105 (44.5%)
Arterial hypertension	140 (59.3%)
Diabetes	53 (22.5%)
Cardiopathy	37 (15.7%)
Arrhythmia	15 (6.4%)
COPD	12 (5.1%)
Depression	27 (11.4%)
Tumor	47 (19.9%)
History of previous HCC	18 (7.6%)
Treatment experienced	117 (49.6%)
HCV genotype:	
1a	13 (5.5%)
1b	210 (89.0%)
2	9 (3.8%)
3	3 (1.3%)
4	1 (0.4%)

Table 1. Cont.

Variable	N = 236
Oligopharmacy	124 (52.5%)
Moderate polypharmacy	101 (42.8%)
Excessive polypharmacy	11 (4.7%)
Patients with potential DDIs	156 (66.1%)

Data are given as average (SD) or as number cases (%). Hepatitis C virus (HCV), hepatocellular carcinoma (HCC), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), drug–drug interactions (DDIs).

In addition to the HCV treatment, patients took an average number of 5 concomitant medication (SD 2.8 drugs), with 47% patients with moderate or excessive polypharmacy. The most used drugs were diuretics (53%), psycholeptics (37%), drugs for acid related disorders (36%) and agents acting on the rennin-angiotensin system (36%). Potential DDIs were present in 156 patients (66%).

3.2. Anticholinergic Burden and Associated Risk Factors

According to the ACB, ARS and ADS scales, 35.2% ($n = 83$), 10.6% ($n = 25$) and 34.3% ($n = 81$) of the patients were being treated with anticholinergic medication (average drugs per patient \pm SD: 0.5 ± 0.7 ; 0.1 ± 0.4 ; 0.5 ± 0.8), with 8.9% ($n = 21$), 4.2% ($n = 10$) and 8.9% ($n = 21$) of patients having a high anticholinergic burden, respectively (Tables 2–4).

Patients under anticholinergic therapy had a higher comorbidity index (ACB: $p = 0.01$, ARS: $p < 0.01$, ADS: $p = 0.1$) (Tables 2–4, respectively).

No differences were observed among patients taking and not taking anticholinergic medication for the remaining demographic or clinical variables, including potential DDIs. Similarly, no differences were observed when comparing the groups with a high anticholinergic burden with those with a lower anticholinergic burden for any variable.

Drugs classified as nervous system drugs (ATC = N) were the most commonly considered inappropriate by the three scales and taken by the majority of patients. Figure 1 presents the proportion of patients with drug exposure for the principal pharmacologic classes of medications for each score.

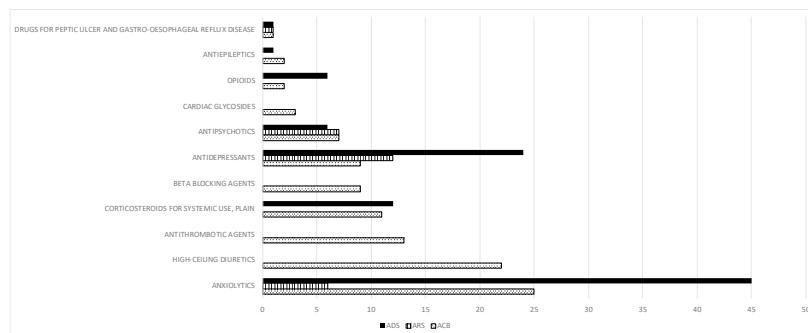


Figure 1. Medications prescribed to study patients with anticholinergic properties according to Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS) and Cognitive Burden Scale (ACB). X-axis: number of patients taking these drugs. ADS is shown solid, ARS lined and ACB dotted.

Table 2. Anticholinergic risk factors and safety outcomes according to Cognitive Burden Scale (ACB).

Characteristics	Without Ach-Drugs	With Ach-Drugs	Comparison between Groups (p-Value)	Low ACB (1–2 Points)	High ACB (≥3 Points)	Comparison between Groups (p-Value) 2
No.patients	153	83		62	21	
Age, years *	72.2 (4.8)	70.7 (4.4)	0.0191	70.5 (4.1)	71.4 (5.1)	0.4169
Sex (female)	91 (59.5%)	56 (67.5%)	0.2269	42 (67.7%)	14 (66.7%)	0.9330
CRG ≥ 6/05 *	59 (38.6%)	46 (55.4%)	0.0133	32 (51.6%)	14 (66.7%)	0.2317
Mean drugs/patient *	4.0 (2.5)	5.7 (3.0)	<0.0001	5.5 (3.1)	6.3 (2.6)	0.2915
Oligopharmacy	93 (60.8%)	31 (37.3%)	0.0006	26 (41.9%)	5 (23.8%)	0.1407
Moderate polypharmacy	58 (37.9%)	43 (51.8%)	0.0397	29 (46.8%)	14 (66.7%)	0.1169
Excessive polypharmacy	2 (1.3%)	9 (10.8%)	0.0009	7 (11.3%)	2 (9.5%)	0.8197
Potential DDIs	95 (62.1%)	61 (73.5%)	0.0883	46 (74.2%)	15 (71.4%)	0.8028
AEs (N = 206)	133 (86.9%)	73 (88%)	0.8090	52 (83.9%)	21 (100%)	0.0513
AEs per patient *	2.9 (1.8)	2.9 (1.9)	1.0000	2.8 (1.7)	3.3 (2.3)	0.3093
Hospital admission (N = 9)	5 (3.3%)	4 (4.8%)	0.5671	2 (3.2%)	2 (9.5%)	0.2457
Death (N = 4)	3 (2.0%)	1 (1.2%)	0.6523	1 (1.6%)	0 (0%)	0.5622
Ach events (N = 99)	63 (41.2%)	36 (43.4%)	0.7442	25 (40.3%)	11 (52.4%)	0.3365
Ach events per patient *	1.3 (0.6)	1.5 (0.8)	0.0312	1.4 (0.8)	1.8 (1.0)	0.0671

Data are given as average (SD) or as number cases (%); * mean (SD); Cognitive Burden Scale (ACB), anticholinergic drugs (Ach-drugs), clinical risk group (CRG), drug–drug interactions (DDIs), adverse events (AEs). Bold values denote statistical significance at the $p < 0.05$ level.

Table 3. Anticholinergic risk factors and safety outcomes according to Anticholinergic Risk Scale (ARS).

Characteristics	Without Ach-Drugs	With Ach-Drugs	Comparison between Groups (p-Value)	Low ARS (1–2 Points)	High ARS (≥3 Points)	Comparison between Groups (p-Value) 2
No.patients	211	25		15	10	
Age, years *	71.8 (4.7)	70.4 (4.8)	0.1613	69.8 (3.5)	71.4 (6.3)	0.4221
Sex (female)	130 (61.6%)	17 (68.0%)	0.5333	9 (60.0%)	8 (80.0%)	0.3035
CRG ≥ 6/05	87 (41.2%)	18 (72.0%)	0.0035	11 (73.3%)	7 (70.0%)	0.8600
Mean drugs/patient *	4.4 (2.8)	6.1 (2.5)	0.0041	5.7 (2.6)	6.6 (2.3)	0.3845
Oligopharmacy	118 (55.9%)	6 (24.0%)	0.0026	5 (33.3%)	1 (10.0%)	0.1903
Moderate polypharmacy	84 (39.8%)	17 (68.0%)	0.0072	9 (60.0%)	8 (80.0%)	0.3035
Excessive polypharmacy	9 (4.3%)	2 (8.0%)	0.4091	1 (6.7%)	1 (10.0%)	0.7706

Table 3. Cont.

Characteristics	Without Ach-Drugs	With Ach-Drugs	Comparison between Groups (p-Value)	Low ARS (1–2 Points)	High ARS (≥3 Points)	Comparison between Groups (p-Value) 2
Potential DDIs	138 (65.4%)	18 (72.0%)	0.5107	11 (73.3%)	7 (70.0%)	0.8600
AEs (N = 206)	181 (85.8%)	25 (100%)	0.0442	15 (100%)	10 (100%)	-
AEs per patient *	2.8 (1.8)	3.3 (2.2)	0.2071	2.5 (1.4)	4.4 (2.9)	0.0383
Hospital admission (N = 9)	7 (3.3%)	2 (8.0%)	0.2460	0 (0%)	2 (20.0%)	0.0768
Death (N = 4)	4 (1.9%)	0 (0%)	0.4879	0 (0%)	0 (0%)	-
Ach events (N = 99)	85 (40.3%)	14 (56.0%)	0.1334	6 (40.0%)	8 (80.0%)	0.0531
Ach events per patient *	1.3 (0.7)	1.8 (0.9)	0.0012	1.7 (0.5)	1.9 (1.1)	0.5418

Data are given as average (SD) or as number cases (%); * mean (SD); Anticholinergic Risk Scale (ARS), anticholinergic drugs (Ach-drugs), clinical risk group (CRG), drug–drug interactions (DDIs), adverse events (AEs). Bold values denote statistical significance at the $p < 0.05$ level.

Table 4. Anticholinergic risk factors and safety outcomes according to Anticholinergic Drug Scale (ADS).

Characteristics	Without Ach-Drugs	With Ach-Drugs	Comparison between Groups (p-Value)	Low ADS (1–2 Points)	High ADS (≥3 Points)	Comparison between Groups (p-Value) 2
No. patients	155	81		60	21	
Age, years *	71.9 (4.8)	71.3 (4.6)	0.3561	71.6 (4.4)	70.6 (5.0)	0.3896
Sex (female)	92 (59.4%)	55 (67.9%)	0.2017	42 (70.0%)	13 (61.9%)	0.4965
CRG ≥ 6/05	63 (40.6%)	42 (51.9%)	0.0979	28 (46.7%)	14 (66.7%)	0.1167
Mean drugs/patient *	4 (2.7)	5.8 (2.7)	<0.0001	5.7 (2.8)	6.1 (2.4)	0.5613
Oligopharmacy	97 (62.6%)	27 (33.3%)	<0.0001	23 (38.3%)	4 (19.0%)	0.1084
Moderate polypharmacy	54 (34.8%)	47 (58.0%)	0.0006	31 (51.7%)	16 (76.2%)	0.0517
Excessive polypharmacy	4 (2.6%)	7 (8.6%)	0.0383	6 (10.0%)	1 (4.8%)	0.4684
Potential DDIs	99 (63.9%)	57 (70.4%)	0.3175	44 (73.3%)	13 (61.9%)	0.3279
AEs (N = 206)	136 (87.7%)	70 (86.4%)	0.7766	51 (85%)	19 (90.5%)	0.5291
AEs per patient *	2.9 (1.7)	2.9 (2.1)	1.0000	2.6 (1.9)	3.5 (2.6)	0.1168
Hospital admission (N = 9)	6 (3.9%)	3 (3.7%)	0.9396	1 (1.7%)	2 (9.5%)	0.1063
Death (N = 4)	2 (1.3%)	2 (2.5%)	0.5007	2 (3.3%)	0 (0%)	0.4022
Ach events (N = 99)	63 (40.6%)	36 (44.4%)	0.5751	25 (41.7%)	11 (52.4%)	0.3987
Ach events per patient *	1.3 (0.6)	1.6 (0.9)	0.0025	1.4 (0.9)	1.9 (0.9)	0.0314

Data are given as average (SD) or as number cases (%). * mean (SD); Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic drugs (Ach-drugs), Clinical Risk Group (CRG), Drug–drug interactions (DDIs), Adverse Events (AEs). Bold values denote statistical significance at the $p < 0.05$ level.

3.3. Safety Outcomes

AEs were reported in 206 patients (87.3%). The most reported AEs were fatigue (97 patients, 41.1%), gastrointestinal symptoms (63 patients, 26.7%), skin complaints (53 patients, 22.5%) and anemia (48 patients, 20.3%). Nine patients required hospital admission during study period, and two of them died. Three patients discontinued treatment. Two patients died out-of-hospital and the cause of death was unrelated to the DAA therapy according to physician criteria. Only one patient discontinued treatment due to adverse events, after a 3D overdose that caused him malaise, edema and gastrointestinal complaints.

Only the ARS scale showed a significant relationship between the presence of anticholinergic medication and AEs, and high anticholinergic burden and number of AEs per patient (Tables 2–4). However, by using this scale, no differences were observed between taking and not taking anticholinergic medication, or when comparing the groups with a high anticholinergic burden with those with a lower anticholinergic burden, for hospital admission or death.

Anticholinergic events were reported in 99 patients (41.9%), and were related to dry skin (53 patients, 22.5%), confusion (25 patients, 10.6%), restlessness (20 patients, 8.5%), tachycardia (13 patients, 5.5%), urinary retention (12 patients, 5.1%), dry mouth (8 patients, 3.4%), anxiety (4 patients, 1.7%) and constipation (1 patient, 0.4%).

Regarding anticholinergic events, no differences were observed between taking and not taking anticholinergic medication, but patients with anticholinergic burden suffered more anticholinergic events, regardless of the scale used. The ADS scale also showed a significant relationship between high anticholinergic burden and rate of anticholinergic events per patient (Tables 2–4).

Although AEs were more frequently reported in cirrhotic patients compared to non-cirrhotic, the difference did not reach statistical significance (89% vs. 82.5%, $p = 0.19$). Hospital admission was also higher in cirrhotic patients (1.6% in non-cirrhotic patients vs. 4.6% in cirrhotic, $p = 0.29$), and all patients who died were cirrhotic (0% non-cirrhotic vs. 2.3% of cirrhotic patients died, $p = 0.23$). Predicted clinically significant DDIs were present in 156 patients (66.1%). Potential DDIs between DAAs and comedications were not related with safety poorer outcomes. Of 80 patients without potential DDIs, 70 suffered AEs (87.5%), 5 were admitted to hospital (6.3%), and 1 died (1.3%). Of patients with potential DDIs, 136 suffered AEs (87.2%), 4 were admitted to hospital (2.6%), and 3 died (1.9%) (AEs $p = 0.95$, hospital admission $p = 0.16$ and death $p = 0.74$).

A total of 151 were treated with ribavirin, and suffered more AEs compared to patients without ribavirin, but the difference did not reach statistical significance (89.4% vs. 83.5%, $p = 0.19$). Dose reduction or discontinuation of the RBV daily dose was observed in 71 of them (47%).

4. Discussion

This real world population study shows the prevalence of anticholinergic medicines in older chronic hepatitis C patients with advanced liver disease and high comorbidity starting DAAs, by using three validated scales—the ADS, ACB and ARS [32–34] and analyses the results of these scales on adverse outcomes.

We found a high prevalence of patients taking anticholinergic drugs using ACB and ADS scales (35.2% and 34.3%). We also found a relationship between comorbidity and drugs with a greater anticholinergic effect. Patients with anticholinergic drugs had more comorbidity (CRG $\geq 6/05$) [39]. The presence of moderate and excessive polypharmacy (≥ 5 and ≥ 10 drugs) has been found to be a risk factor for the presence of anticholinergic medication; data in concordance with those observed by Sevilla et al. [30]. Only the ARS scale showed significant relationship between anticholinergic burden and AEs, also in the rate of AEs per patient. The rate of anticholinergic events per patient was significantly higher in patients using anticholinergic drugs according to the three scales. Prevalence of patients taking anticholinergic drugs was statistically significantly higher ($p < 0.0001$) on the ACB and ADS scales (35.2% and 34.3%) than on the ARS scale (10.6%). Anticholinergic medications are considered inadequate for geriatric patients [39]. Mechanisms potentially explaining the association

between anticholinergic medicines and adverse events include age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as increased permeability of blood–brain barriers [40]. Additionally, in chronic hepatitis C patients, advanced liver impairment might predispose to an increased risk of adverse effects from anticholinergic drugs.

Our data show similar results using ACB and ADS scales but different with ARS, in accordance with previous studies [30,31,41]. According to the ACB and ADS scales, 8.9% of patients had a high anticholinergic risk, statistically significantly higher than the 4.2% obtained using the ARS scale ($p = 0.04$). ACB scale includes high-ceiling diuretics (such as furosemide) in the group of anticholinergics, and our population has advanced hepatic disease, with extensive use of this kind of diuretics, resulting in a high use of anticholinergic medication. In addition, both ACB and ADS scale include paroxetine and quetiapine as moderate or high anticholinergic burden. Both drugs were taken by a large number of our study patients mainly because antipsychotics are widely used in geriatrics for different disorders and quetiapine and paroxetine, specifically, had been shown to be efficacious in generalized anxiety disorder, which is one of the most common psychiatric disorders in primary care [42,43]. In addition, estimates from the literature suggest that psychiatric disorders were common comorbidities among HCV-infected patients [44]. Moreover, anxiolytics and antidepressants have been associated with adverse outcomes in the elderly, such as falling and hospital admissions [45].

ARS is one of the tools associated with the highest number of patient-related outcomes, being associated with hospitalization, mortality, falls and functional decline [4]. By using the ARS scale, we found a relationship between the presence of anticholinergic drugs and the development of AEs in patients receiving DAAs. Although no significant differences were found, there also was a higher presence of hospital admission in patients with higher anticholinergic burden, according to ACB and ARS scales. These results are in accordance with Wan-Hsuan et al., who found an association between the ARS scale and all-cause admission to hospital. They also consider polypharmacy and anticholinergic burden as quality indicators of polypharmacy in older adults [46]. Hsu et al. also showed good response relationships between anticholinergic burden using the ACB scale and a variety of adverse outcomes in older adults. This study shows that anticholinergic scales tend to be an indicator of prescriptions with a risk for AEs, also described by Jean-Bart et al [45]. The prolonged and cumulative administration of these drugs makes them especially vulnerable to anticholinergic adverse effects because of the advanced age and frailty [47]. Anticholinergic burden has also shown to be a good predictor of adverse health and functional outcomes [48–52]. Hence, anticholinergics are generally categorized as potentially inappropriate medications for use in older adults and the estimation of the anticholinergic drug burden has been suggested as a way of reducing the risk of secondary cognitive decline of drug therapy and of optimizing polypharmacy in the elderly [53,54]. In our study, mortality was slightly higher in patients taking medication with anticholinergic burden according to ADS scale. A recent meta-analysis indicated an association between anticholinergic exposure and higher risk of mortality using the ACB, ARS and ADS scales [12]. Recently, Lozano-Ortega et al. described that the ACB and ADS scales were well suited for implementation in observational studies where anticholinergic exposure needs to be quantified [10].

Antiviral treatment was generally well tolerated, with only one patient discontinuing treatment due to adverse events. Nevertheless, two patients died during treatment even though the cause of death was unrelated to the DAA therapy. Fatigue was the top reported AE, in concordance with the data observed by Huang et al. [55]. In their study, DAA were found to have higher reporting rates in a few AEs—e.g., fatigue and abdominal pain—using data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, and diarrhea, abdominal pain, pain and pyrexia using data of Electronic Health Records [55]. In our study population, the prevalence of skin complaints and gastrointestinal effects was higher than that found by Villani et al. in a recent meta-analysis [24]. Anemia was frequent in our population, which is typically associated with RBV use, similar to other studies [14,24,56]. In 47% of patients, RBV dose reduction or discontinuation was needed, which is a higher proportion of cases than reported by Conti et al. [15].

Although the rate of DDIs in our study was quite high (66%), there were no clinically significant interactions related to AEs, hospital admission nor death. It was in part because a meticulous DDIs assessment before treatment initiation and careful monitoring were realized by the multidisciplinary team to avoid DDIs.

Possible anticholinergic effects were observed in a large number of patients, in almost half of the patients who suffered any adverse event. Effects probably related to dry skin, confusion and restlessness were the most observed. It should be noted that effects related to dry skin may also be as a result of the antiviral treatment described above as skin complaints. Although no relationship was seen between anticholinergic effects and anticholinergic burden according to any of the scales, a significant relationship was observed between the number of anticholinergic effects and the anticholinergic burden with all scales.

The main strengths of our study are the analysis of polypharmacy, its appropriateness using anticholinergic scales, and safety-related outcomes in a real-world population of older patients receiving DAA therapy including a large number of cirrhotic patients ($n = 236$ patients) with high comorbidity, polypharmacy and, therefore, risk of DDIs. To our knowledge, this is the first study assessing the appropriateness of concomitant therapy and its clinical safety outcomes in older chronic hepatitis C patients receiving DAAs. No studies are available on HCV older patients receiving DAAs to compare the results on the use of anticholinergic agents. Variability between scales in the proportion of patients identified as taking anticholinergic drugs and the grade of anticholinergic burden was found. As other authors have suggested, the use of multiple anticholinergic burden measures on the same population reduces risk from heterogeneity and increases confidence in making comparisons [12,41]. Nevertheless, the study has some limitations. Firstly, its retrospective nature may imply some selection bias. Since it includes out-hospital patients, even though all medicines dispensed during the study period were included in the analyses, it could not be ascertained whether the dispensed medicines were actually consumed. Secondly, our findings only indicate association, and were susceptible to residual confounding. Casual relation between anticholinergic burden and AEs was not proven. Finally, electronic clinical records data are collected based on routine medical practice, not for pharmacovigilance research, and some AEs, such as fatigue, can be caused by HCV infection itself, or other long-term AEs may not be observed due to the relatively short follow-up time.

In concordance with Park et al., our study shows differences in the total prevalence of anticholinergic use evaluated by the different scales, and there is no standardized rating scale for the measurement of anticholinergic burden; therefore, further research is necessary to develop a useful and comprehensive tool identifying medications with anticholinergic properties [54]. However, as suggested by Hanlon et al., anticholinergic risk scales are easy and useful for identifying patients at risk of adverse effects, regardless of the scale used [41]. Sessa et al., found a proportion of preventable adverse drug reactions involving DAAs, suggesting that it would be a target for improvement [56]. Anticholinergic medications are a potentially modifiable risk factor for the prevention of adverse events and one may hypothesize that recognizing the use of anticholinergic drugs—and therefore potentially inappropriate polypharmacy—by means of these scales, could help in identifying older patients with comorbidities at risk of adverse events when starting antiviral therapy [57]. As suggested by Merle et al., limiting drug prescription to essential medications and periodically re-evaluating all use of drugs in the elderly could reduce the prevalence of AEs [58]. The study highlights the need to revise concomitant conditions and the treatment of hepatitis C chronic patients, and therapy initiation presents a window of opportunity where a multidisciplinary could make patient-centered decisions. Anticholinergic burden tools—probably ARS as the most clinically relevant—might be recommended as a complementary procedure to comprehensive geriatric assessment, with a multidisciplinary approach in patients starting any treatment, mainly chronic hepatitis C patients with advanced liver disease, high comorbidity, polypharmacy and risk of DDIs, when starting DAAs [4].

In fact, HCV therapy initiation presents a window of opportunity for overall treatment review—particularly for those prescribed multiple medicines, or taking combinations of medicines

with a higher risk of adverse effects, including enhanced coordination of care between hepatologists, clinical pharmacists and other subspecialists.

In conclusion, older hepatitis C chronic patients commonly had multiple comorbidities and used co-medications with potential anticholinergic effects, therefore they are exposed to inappropriate polypharmacy. The presence of anticholinergic drugs was associated with AEs using ARS scale. The rate of anticholinergic effects per patient was significantly higher in patients with anticholinergic drugs, regardless of the scale used. Clinicians treating older adults starting DAA should be aware of the risk associated with comorbidity and comedications that may increase the risk of AEs. To provide optimal antiviral treatment, a coordination of care between hepatologists and clinical pharmacists supported by a multidisciplinary team is needed.

Author Contributions: Conceptualization, P.A.-R. and S.L.; Data curation, M.H.-H.; Formal analysis, P.A.-R. and S.L.; Investigation, P.A.-R.; Supervision, C.M., D.S. and S.L.; Validation, C.M., D.S. and M.H.-H.; Writing—original draft, P.A.-R.; Writing—review and editing, C.M., D.S., M.H.-H. and S.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: S.L. received support by the Spanish Health Ministry (Plan Estratégico Nacional contra la Hepatitis C). CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

Conflicts of Interest: S.L. has acted as advisor for AbbVie, Janssen, and Gilead. The remaining authors have nothing to declare.

References

- Nair, N.P.; Chalmers, L.; Peterson, G.M.; Bereznicki, B.J.; Castelino, R.L.; Bereznicki, L.R. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions—The need for a prediction tool. *Clin. Interv. Aging* **2016**, *11*, 497. [CrossRef] [PubMed]
- Gray, S.L.; Hart, L.A.; Perera, S.; Semla, T.P.; Schmadler, K.E.; Hanlon, J.T. Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2017**, *66*, 282–288. [CrossRef] [PubMed]
- Lattanzio, F.; Laino, I.; Pedone, C.; Corica, F.; Maltese, G.; Salerno, G.; Garasto, S.; Corsonello, A.; Incalzi, R.A. Geriatric conditions and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2012**, *13*, 96–99. [CrossRef] [PubMed]
- Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. Tools for Assessment of the Appropriateness of Prescribing and Association with Patient-Related Outcomes: A Systematic Review. *Drugs Aging* **2018**, *35*, 43–60. [CrossRef]
- World Health Organization Medication Safety in Polypharmacy. 2019. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf> (accessed on 26 May 2020).
- Pazan, F.; Kather, J.; Wehling, M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *75*, 619–625. [CrossRef]
- Petrovic, M.; van der Cammen, T.; Onder, G. Adverse drug reactions in older people: Detection and prevention. *Drugs Aging* **2012**, *29*, 453–462. [CrossRef]
- Wang-Hansen, M.S.; Wyller, T.B.; Hvidsten, L.T.; Kersten, H. Can screening tools for potentially inappropriate prescriptions in older adults prevent serious adverse drug events? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *75*, 627–637. [CrossRef]
- O'Shaughnessy, K.M. Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs. In *Clinical Pharmacology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2012; pp. 372–381.
- Lozano-Ortega, G.; Johnston, K.M.; Cheung, A.; Wagg, A.; Campbell, N.L.; Dmochowski, R.R.; Ng, D.B. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2019**, *87*, 103885. [CrossRef]
- Dowd, F.J. 6—Cholinergic Agonists and Muscarinic Receptor Antagonists. In *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*; Dowd, F.J., Johnson, B.S., Mariotti, A.J.B.T.-P., Seventh, E., Eds.; Mosby: St. Louis, MO, USA, 2017; pp. 82–97, ISBN 978-0-323-39307-2.
- Graves-Morris, K.; Stewart, C.; Soiza, R.L.; Taylor-Rowan, M.; Quinn, T.J.; Loke, Y.K.; Myint, P.K. The Prognostic Value of Anticholinergic Burden Measures in Relation to Mortality in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 570. [CrossRef]

13. Corsonello, A.; Cozza, A.; D'Alia, S.; Onder, G.; Volpato, S.; Ruggiero, C.; Cherubini, A.; Di Rosa, M.; Fabbietti, P.; Lattanzio, F. The excess mortality risk associated with anticholinergic burden among older patients discharged from acute care hospital with depressive symptoms. *Eur. J. Intern. Med.* **2019**, *61*, 69–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Vermehren, J.; Peiffer, K.-H.; Welsch, C.; Grammatikos, G.; Welker, M.-W.; Weiler, N.; Zeuzem, S.; Welzel, T.M.; Sarrazin, C. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2016**, *44*, 856–865. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Conti, F.; Brillanti, S.; Buonfiglioli, F.; Vukotic, R.; Morelli, M.C.; Lalanne, C.; Massari, M.; Foschi, F.G.; Bernabucci, V.; Serio, I.; et al. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J. Viral Hepat.* **2017**, *24*, 454–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Jhaveri, M.A.; Manne, V.; Kowdley, K.V. Chronic Hepatitis C in Elderly Patients: Current Evidence with Direct-Acting Antivirals. *Drugs Aging* **2018**, *35*, 117–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Mazzarelli, C.; Considine, A.; Childs, K.; Carey, I.; Manini, M.A.; Suddle, A.; Dusheiko, G.; Agarwal, K.; Cannon, M.D. Efficacy and Tolerability of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2018**, *66*, 1339–1345. [[CrossRef](#)]
18. Ozono, Y.; Nagata, K.; Hasuike, S.; Iwakiri, H.; Nakamura, K.; Tsuchimochi, M.; Yamada, Y.; Takaishi, Y.; Sueta, M.; Miike, T.; et al. Efficacy and safety of sofosbuvir and ledipasvir in Japanese patients aged 75 years or over with hepatitis C genotype 1. *World J. Hepatol.* **2017**, *9*, 1340. [[CrossRef](#)]
19. Trifan, A.; Stanciu, C.; Gheorghe, L.; Iacob, S.; Curescu, M.; Cijevski Prelipcean, C.; Stefanescu, G.; Girleanu, I.; Chiriac, S.; Mihai, C.; et al. Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir with ribavirin for the treatment of HCV genotype 1b compensated cirrhosis in patients aged 70 years or older. *Medicine* **2017**, *96*, e9271. [[CrossRef](#)]
20. Ampuero, J.; Jimeno, C.; Quiles, R.; Rosales, J.M.; Llerena, S.; Palomo, N.; Cordero, P.; Serrano, F.J.; Urquijo, J.J.; Moreno-Planas, J.M.; et al. Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. *J. Hepatol.* **2018**, *68*, 940–948. [[CrossRef](#)]
21. Lens, S.; Fernández, I.; Rodríguez-Tajes, S.; Hontangas, V.; Vergara, M.; Forné, M.; Calleja, J.L.; Diago, M.; Llaneras, J.; Llerena, S.; et al. Interferon-Free Therapy in Elderly Patients with Advanced Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2017**, *112*, 1400–1409. [[CrossRef](#)]
22. Amoros-Reboredo, P.; Sotoca, J.M.; Mariño, Z.; Rodríguez-Tajes, S.; Pocerull, A.; Soy, D.; Forns, X.; Lens, S. Efficacy and safety of direct-acting antivirals in older patients with cirrhosis and high comorbidity index. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *32*, 389–394. [[CrossRef](#)]
23. Villani, R.; Donatiello, I.; Barone, F.; Cavallone, F.; Fioravanti, G.; Di Cosimo, F.; Bellanti, F.; Sollitto, F.; Vendemiale, G.; Serviddio, G. Efficacy and safety of direct-acting antivirals in elderly with chronic hepatitis C: Results from a retrospective cohort study. *J. Gerontol. Geriatr.* **2018**, *66*, 46–55.
24. Villani, R.; Monami, M.; Di Cosimo, F.; Fioravanti, G.; Mannucci, E.; Vendemiale, G.; Serviddio, G. Direct-acting antivirals for HCV treatment in older patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.* **2019**, *26*, 1249–1256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ippolito, A.M.; Iacobellis, A.; Milella, M.; Conti, F.; Messina, V.; Valvano, M.R.; Niro, G.A.; Morisco, F.; Barone, M.; Termitte, A.P.; et al. Hepatitis C Virus Clearance in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2017**, *66*, 85–91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Ciaccio, A.; Cortesi, P.A.; Bellelli, G.; Rota, M.; Conti, S.; Okolicsanyi, S.; Rota, M.; Cesana, G.; Mantovani, L.G.; Annoni, G.; et al. Direct-acting antivirals combination for elderly patients with chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Liver Int.* **2017**, *37*, 982–994. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Saab, S.; Rheem, J.; Sundaram, V. Hepatitis C Infection in the Elderly. *Dig. Dis. Sci.* **2015**, *60*, 3170–3180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Green, A.R.; Reifler, L.M.; Bayliss, E.A.; Weffald, L.A.; Boyd, C.M. Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging* **2019**, *36*, 289–297. [[CrossRef](#)]

29. Welsh, T.J.; van der Wardt, V.; Ojo, G.; Gordon, A.L.; Gladman, J.R.F. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging* **2018**, *35*, 523–538. [[CrossRef](#)]
30. Sevilla-Sánchez, D.; Molist-Brunet, N.; González-Bueno, J.; Solà-Bonada, N.; Espauella-Panicot, J.; Codina-Jané, C. Prevalence, risk factors and adverse outcomes of anticholinergic burden in patients with advanced chronic conditions at hospital admission. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2018**, *18*, 1159–1165. [[CrossRef](#)]
31. Casajús-Navasal, A.; Marín-Gorricho, R.; Gallardo-Anciano, J.; Nebot-Villacampa, M.J.; Zafra-Morales, R.; González-Pérez, Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm. Hosp.* **2018**, *42*, 1–4.
32. Boustani, M.; Campbell, N.; Munger, S.; Maidment, I.; Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* **2008**, *4*, 311–320. [[CrossRef](#)]
33. Rudolph, J.L.; Salow, M.J.; Angelini, M.C.; McGlinchey, R.E. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 508–513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Camahan, R.M.; Lund, B.C.; Perry, P.J.; Pollock, B.G.; Gulp, K.R. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *46*, 1481–1486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Suk, K.T. Hepatic venous pressure gradient: Clinical use in chronic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* **2014**, *20*, 6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lozano-Vidal, R.; López-Pisa, R.M.; Boyero-Granados, A.; Recio-Ramos, S.; Padín-Minaya, C.; Garzón-Quiñones, M.; Rodríguez-Latre, L.M. Stratification of clinical risk groups in a population over 65 years: Features and nursing assessment. *Enferm. Clin.* **2014**, *24*, 290–295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Hughes, J.S.; Averill, R.F.; Eisenhandler, J.; Goldfield, N.I.; Muldoon, J.; Neff, J.M.; Gay, J.C. Clinical Risk Groups (CRGs) a classification system for risk-adjusted capitation-based payment and health care management. *Med. Care* **2004**, *42*, 81–90. [[CrossRef](#)]
38. ICH. Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Guideline for good clinical practice-E6 (R2). *ICH Harmon. Tripart. Guidel.* **2016**, *5*, 52.
39. Hernandez, M.; Mestres, C.; Junyent, J.; Costa-Tutusaus, L.; Modamio, P.; Fernandez Lastra, C.; Mariño, E.L. Effects of a multifaceted intervention in psychogeriatric patients: One-year prospective study. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **2018**. [[CrossRef](#)]
40. Lattanzio, F.; Corica, F.; Schepisi, R.; Amantea, D.; Bruno, F.; Cozza, A.; Onder, G.; Volpato, S.; Cherubini, A.; Ruggiero, C.; et al. Anticholinergic burden and 1-year mortality among older patients discharged from acute care hospital. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2018**, *18*, 705–713. [[CrossRef](#)]
41. Hanlon, P.; Quinn, T.J.; Gallacher, K.L.; Myint, P.K.; Jani, B.D.; Nicholl, B.I.; Lowrie, R.; Soiza, R.L.; Neal, S.R.; Lee, D.; et al. Assessing risks of polypharmacy involving medications with anticholinergic properties. *Ann. Fam. Med.* **2020**, *18*, 148–155. [[CrossRef](#)]
42. Alexopoulos, G.S.; Streim, J.; Carpenter, D.; Docherty, J.P. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients Using antipsychotic agents in older patients. *J. Clin. Psychiatry* **2004**, *65*, 5–99.
43. Davidson, J.R.T.; Feltner, D.E.; Dugar, A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2010**, *12*, 09r00772. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Evon, D.M.; Stewart, P.W.; Amador, J.; Serper, M.; Lok, A.S.; Sterling, R.K.; Sarkar, S.; Golin, C.E.; Reeve, B.B.; Nelson, D.R.; et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0196908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Jean-Bart, E.; Moutet, C.; Dauphinot, V.; Krolak-Salmon, P.; Mouchoux, C. Exposure to anticholinergic and sedative medicines as indicators of high-risk prescriptions in the elderly. *Int. J. Clin. Pharm.* **2017**, *39*, 1237–1247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Lu, W.H.; Wen, Y.W.; Chen, L.K.; Hsiao, F.Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: A retrospective cohort study. *CMAJ* **2015**, *187*, E130–E137. [[CrossRef](#)]

47. Villalba-Moreno, A.M.; Alfaro-Lara, E.R.; Pérez-Guerrero, M.C.; Nieto-Martín, M.D.; Santos-Ramos, B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2016**, *62*, 1–8. [[CrossRef](#)]
48. Nishtala, P.S.; Salahudeen, M.S.; Hilmer, S.N. Anticholinergics: Theoretical and clinical overview. *Expert Opin. Drug Saf.* **2016**, *15*, 753–768. [[CrossRef](#)]
49. Green, A.R.; Reifler, L.M.; Boyd, C.M.; Weffald, L.A.; Bayliss, E.A. Medication Profiles of Patients with Cognitive Impairment and High Anticholinergic Burden. *Drugs Aging* **2018**, *35*, 223–232. [[CrossRef](#)]
50. Hsu, W.H.; Wen, Y.W.; Chen, L.K.; Hsiao, F.Y. Comparative associations between measures of anticholinergic burden and adverse clinical outcomes. *Ann. Fam. Med.* **2017**, *15*, 561–569. [[CrossRef](#)]
51. Gutiérrez-Valencia, M.; Martínez-Velilla, N.; Vetrano, D.L.; Corsonello, A.; Lattanzio, F.; Ladrón-Arana, S.; Onder, G. Anticholinergic burden and health outcomes among older adults discharged from hospital: Results from the CRIME study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *73*, 1467–1474. [[CrossRef](#)]
52. Ruxton, K.; Woodman, R.J.; Mangoni, A.A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *80*, 209–220. [[CrossRef](#)]
53. Kersten, H.; Wyller, T.B. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *114*, 151–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Park, K.H.; Yang, Y.M.; Yoo, J.C.; Choi, E.J. Comparative Analysis Of Anticholinergics Prescribed To Elderly Patients At A Korean Long-Term Care Facility According To Beers Criteria 2003, 2012, And 2015 And Anticholinergic-Burden Rating Scales: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Clin. Interv. Aging* **2019**, *14*, 1963–1974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Huang, J.; Zhang, X.; Tong, J.; Du, J.; Duan, R.; Yang, L.; Moore, J.H.; Tao, C.; Chen, Y. Comparing drug safety of hepatitis C therapies using post-market data. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **2019**, *19*, 147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Sessa, M.; Bernardi, F.F.; Vitale, A.; Schiavone, B.; Gritti, G.; Mascolo, A.; Bertini, M.; Scavone, C.; Sportiello, L.; Rossi, F.; et al. Adverse drug reactions during hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: The role of medication errors, their impact on treatment discontinuation and their preventability. New insights from the Campania Region (Italy) spontaneous reporting system. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2018**, *43*, 867–876. [[CrossRef](#)]
57. Sargent, L.; Nalls, M.; Amella, E.J.; Mueller, M.; Lageman, S.K.; Bandinelli, S.; Colpo, M.; Slattum, P.W.; Singleton, A.; Ferrucci, L. Anticholinergic Drug Induced Cognitive and Physical Impairment: Results from the InCHIANTI Study. *J. Gerontol. Ser. A* **2020**, *75*, 995–1002. [[CrossRef](#)]
58. Merle, L.; Laroche, M.-L.; Dantoine, T.; Charnes, J.-P. Predicting and Preventing Adverse Drug Reactions in the Very Old. *Drugs Aging* **2012**, *22*, 375–392. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

5. DISCUSSIÓ

El primer estudi d'aquesta tesi té com a objectiu avaluar l'impacte de les comorbiditats i les interaccions farmacològiques en l'eficàcia i la tolerabilitat dels antivirals d'acció directa (AAD) en la població geriàtrica. Els resultats obtinguts mostren que els AAD són segurs, efectius i ben tolerats pels pacients geriàtrics amb presència de cirrosi i comorbiditats, sense diferències per cohort d'edat. Tot i això, aquests pacients presenten una major freqüència d'esdeveniments adversos comparat amb altres pacients menys complexes, i els pacients amb una alta comorbiditat, definida amb un *Clinical Risk Group* (CRG) $\geq 06/5$, tenen més probabilitats de patir algun esdeveniment advers greu.

El segon estudi d'aquesta tesi té com a objectiu determinar la prevalença de càrrega anticolinèrgica, relacionada amb la medicació crònica, en pacients d'edat avançada tractats amb antivirals d'acció directa, comparant tres escales de mesura *l'Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) *scale*, *l'Anticholinergic Risk Scale* (ARS) i *l'Anticholinergic Drug Scale* (ADS),(93,94,189) i els factors de risc associats, així com analitzar les conseqüències en la seguretat dels tractaments. Aquest estudi mostra que els pacients geriàtrics amb hepatitis C crònica presenten múltiples comorbiditats que es tracten amb diversos medicaments, entre ells alguns amb efectes anticolinèrgics. S'ha evidenciat una associació entre la presència de

comorbiditat i de polifarmàcia, tant moderada (cinc o més fàrmacs) com excessiva (deu o més fàrmacs), amb l'ús de fàrmacs anticolinèrgics. A més, la presència de fàrmacs anticolinèrgics s'ha associat amb més risc d'esdeveniments adversos mitjançant l'escala ARS. Per últim, s'ha observat una major taxa d'efectes anticolinèrgics en pacients amb fàrmacs anticolinèrgics, independentment de l'escala utilitzada.

5.1 POBLACIÓ D'ESTUDI

Per tal de donar resposta als objectius d'aquesta tesi es van analitzar de manera retrospectiva els resultats del tractament de 261 pacients amb edat igual o superior als 65 anys que havien iniciat antivirals d'acció directa entre abril del 2015 i març del 2016 en un hospital terciari (Hospital Clínic de Barcelona).

La majoria dels pacients tenien una edat entre els 65 i 74 anys (74%), però es van incloure fins a vint pacients majors o iguals a 80 anys. La prevalença de cirrosi al moment de començar el tractament antiviral era alta (74%), i el genotip 1b va ser el predominant (89%). En global, es van incloure un alt nombre de pacients que havien fracassat a un tractament previ amb interferó (48%). Només un 8.4% eren trasplantats de fetge. Molts dels pacients presentaven comorbiditats extrahepàtiques i gairebé la meitat d'ells tenien un alt índex de comorbiditat (43%), definit com un *Clinical Risk Group* (CRG) \geq 06/5, al moment d'iniciar tractament.

Tenint en compte que els pacients que es van incloure en l'estudi van ser dels primers a tractar-se amb els antivirals d'acció directa després de la seva aprovació per part de *la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), no és d'estranyar l'alta presència de cirrosi, ja que amb l'aprovació dels nous antivirals d'acció directa, el tractament de l'hepatitis C

va fer un gir cap a la cura d'aquesta malaltia, però donat el seu elevat cost en els moments inicials de disponibilitat dels fàrmacs, es va restringir el seu ús als pacients amb malaltia més avançada. A nivell estatal, el 2015 es va dissenyar un pla estratègic per l'abordatge de l'hepatitis C al *Sistema Nacional de Salut*,⁽¹⁰⁴⁾ tenint en compte que els nous tractaments eren més eficaços i segurs, que el seu ús simplificava el tractament reduint les necessitats de seguiment, augmentant les taxes de curació de la infecció i retardava l'aparició de complicacions tardanes i greus de la malaltia. Però al mateix temps, mancava informació suficient en la pràctica real sobre l'efectivitat d'aquests fàrmacs i el seu impacte en resultats en salut en vida real. Per això, el pla nacional va posar en marxa actuacions com la valoració de la magnitud del problema, l'accés en condicions d'igualtat efectiva als nous fàrmacs, i el seguiment de l'efectivitat terapèutica d'aquests, realitzant un seguiment sistematitzat que permetia avaluar el grau d'implementació de les mesures i els resultats obtinguts. El pla estratègic contemplava tractar als pacients segons el genotip i el grau de fibrosi, seleccionant inicialment als pacients amb fibrosis avançades.⁽¹⁰⁴⁾ Entre les poblacions especials a les quals es va recomanar tractar inicialment, es trobaven els pacients amb cirrosi hepàtica i candidats a trasplantament, i els que ja havien estat trasplantats i presentaven recidiva de la infecció.⁽¹⁰⁴⁾ A més a més, tenint en compte que l'hepatitis C és una malaltia de lenta evolució, era esperable que els pacients que

presentaven malaltia avançada, i per tant fossin candidats a tractament, es trobessin en franges d'edats més elevades. Per la ja descrita intolerància i baixa resposta a interferó, també concorda el fet de que molts pacients no s'haguessin tractat anteriorment, especialment els d'edats més avançades.

El genotip observat amb major freqüència va ser l'1b, el qual és conegut que és el més prevalent a la zona de l'estudi. Segons el pla estratègic nacional, s'esperava que el 44% de la població presentés un genotip 1b, seguit d'un 26% l'1a i el 20% el 3(104), dades que es corresponen amb els resultats de tractament observats.

5.2 COMORBIDITATS

Pel que fa a les comorbiditats, tenint en compte l'edat i la malaltia avançada dels pacients, és coherent el que es va trobar en aquest estudi, observant un alt percentatge de pacients amb una alta comorbiditat. Entre les més freqüentment detectades es van trobar: la hipertensió arterial, la presència de tumors extrahepàtics i la diabetis. La presència d'hipertensió concordava amb les malalties cròniques més prevalents en l'àmbit de l'atenció primària, on la hipertensió (33.5%), la hiperlipidèmia (33%) i la depressió (18.7%) se situen entre les primeres en freqüència en la població general.(1,190) Ruzicka *et al.* mostaven que les comorbiditats més habituals en pacients amb hepatitis C crònica són els desordres gastrointestinals, la hipertensió i les malalties relacionades amb el metabolisme lipídic.(79) En concordança amb els resultats d'aquesta tesi, en el seu estudi Ruzicka *et al.* remarcaven la prominència de les comorbiditats relacionades amb l'edat com la hipertensió, les malalties metabòliques, les malalties cardiovasculars i la presència de tumors en pacients geriàtrics amb hepatitis C crònica.(79) Els mateixos autors destacaven que els pacients amb hepatitis C crònica es tracten amb més medicaments concomitants que els que no tenen hepatitis C, i més d'un de cada cinc pacients amb hepatitis C crònica (22.9%) pren com a mínim quatre fàrmacs concomitants.(79) Els resultats dels nostres estudis mostren que gairebé la meitat de la població tractada amb antivirals d'acció directa (42.9%)

pren cinc o més medicaments de manera crònica, valor lleugerament superior al presentat per Ruzicka *et al.*, que es pot explicar perquè en el seu estudi no es van incloure gairebé pacients cirròtics, a diferència del nostre en el que la prevalença de cirrosi va ser del 73.6%. Els pacients inclosos en aquest tesi estaven en tractament amb un nombre de quatre fàrmacs (de mitjana) per pacient, similar al que van observar Sicras-Mainar *et al.* en pacients majors de 50 anys, però superior a la majoria d'estudis realitzats per tal d'identificar interaccions farmacològiques en pacients amb hepatitis C crònica tractats amb antivirals directes,(160,164,171) estudis on tampoc es troben representats els pacients amb malaltia hepàtica avançada. Vermehren *et al.* van mostrar que els pacients de major edat prenen més medicaments i que el nombre de medicaments augmenta amb la presència de cirrosi,(171) dades que concorden completament amb els resultats d'aquesta tesi.

La població de pacients inclosa en els estudis presentats en aquesta memòria doctoral posa de manifest que els pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C crònica tenen una alta complexitat, lligada amb la malaltia hepàtica avançada, ja que presenten una alta comorbiditat i estan exposats a múltiples fàrmacs, prenent cinc o més medicaments (terme conegut com a polifarmàcia) gairebé la meitat de la població.

5.3 EFICÀCIA DELS TRACTAMENTS EN LA POBLACIÓ ESTUDIADA

En el moment que es va realitzar l'estudi, estaven aprovats els següents fàrmacs antivirals directes: sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, sofosbuvir+ledipasvir, ombitasvir+paritaprevir+ritonavir, dasabuvir. Les combinacions de fàrmacs antivirals més utilitzats durant l'estudi van ser ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (51.3%) i sofosbuvir/ledipasvir (39.5%). El pla estratègic nacional contemplava un recolzament financer per facilitar el tractament de l'hepatitis C a les diferents comunitats autònomes, i fixava un sostre màxim de consum conjunt de sofosbuvir/ledipasvir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir, pel que els resultats van en línia amb el que s'havia planificat. L'elevat ús de ribavirina (63.2%) posa de manifest també l'elevada presència de malaltia hepàtica avançada entre la població tractada.

Pel que fa a l'eficàcia d'aquests tractaments, en global, la resposta virològica sostinguda (RVS) va ser del 96.6% (253/261), i revisant els pacients que van rebre tot el tractament planificat, la RVS va ser del 99.6% (només 1 pacient de 254 no va aconseguir una RVS per fracàs virològic). La RVS no es va poder determinar en 7 pacients; quatre pacients van finalitzar el tractament de manera prematura, dos per presència d'esdeveniments adversos no tolerables i els altres dos per mort per causes no hepàtiques. El seguiment

d'un pacient es va perdre després d'acabar el tractament, i dos pacients més van morir abans de determinar la RVS per causes que es van relacionar amb la malaltia hepàtica, no relacionant cap de les morts amb el tractament antiviral.

L'eficàcia va ser igual per tota la població d'estudi i pel subgrup de pacients que rebien medicació concomitant, no veient-se condicionada l'eficàcia pel tractament amb altres medicaments. Els antivirals d'acció directa es van mostrar altament eficaços en pacients geriàtrics amb alta comorbiditat i malaltia crònica avançada. Anteriorment, diversos estudis havien demostrat altes taxes d'eficàcia en pacients geriàtrics tractats amb aquests fàrmacs, similars i fins i tot superiors a les dels pacients més joves inclosos als estudis, (170–173,191) tot i que en general en aquests estudis la representació de pacients amb malaltia hepàtica avançada era menor.

De manera similar als resultats obtinguts en un estudi multicèntric,(180) els pacients d'edat avançada tractats amb antivirals d'acció directa presenten una alta eficàcia en termes de RVS comparable a la població general, però la seguretat dels tractaments s'ha vist influenciada per altres factors. En aquell estudi, Lens *et al.* van trobar que un valor d'albumina plasmàtica disminuït ($\leq 3.5\text{g/dL}$) era l'únic predictor de fracàs al tractament, i que la taxa d'esdeveniments adversos i mort augmentava amb l'edat i la presència de malaltia hepàtica avançada.(180) En aquesta tesi, s'ha evidenciat que la seguretat dels tractaments antivirals, especialment la presència

d'esdeveniments adversos greus, està relacionada amb la presència de comorbiditat, observant que tots els pacients que van presentar algun esdeveniment advers greu tenien un alt índex de comorbiditat. Ippolito *et al.* van relacionar també el valor d'albumina plasmàtica $\leq 3.5\text{g/dL}$ amb la presència d'esdeveniments adversos, així com la presència de tres o més comorbiditats.(170)

Com apuntaven Pol *et al.*, el benefici dels tractaments no és només individual sinó col·lectiu reduint el risc d'infecció en la població. Els únics límits evitables avui són les interaccions farmacològiques, l'observació terapèutica i els escassos efectes adversos associats amb aquests tractaments.(99) Els mateixos autors apunten que la bona eficàcia dels tractaments combinats pangenotípics, fàcils d'utilitzar durant 8-12 setmanes i pocs problemes de tolerància són claus per assolir l'objectiu de l'OMS d'eliminar la malaltia, només 30 anys més tard de conèixer-la.(99)

5.4 SEGURETAT DELS TRACTAMENTS ANTIVIRALS EN LA POBLACIÓ ESTUDIADA I RELLEVÀNCIA DE L'EDUCACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA

Així com l'eficàcia dels tractaments en la població d'estudi ha estat alta independentment de l'edat i d'altres factors com la presència de cirrosi i haver rebut tractament previ, la seguretat s'ha vist influenciada per la presència de comorbiditat i el nombre de medicaments associats. Com apuntaven Ciaccio *et al.*, el tractament amb antivirals d'acció directa pot no ser cost-efectiu en pacients fràgils, pel que valorar la fragilitat del pacient pot ajudar a la decisió de si es pot beneficiar o no de rebre el tractament antiviral.(72) De la mateixa manera Federico *et al.* recomanaven valorar la fragilitat als pacients per definir un estadi clínic i donar una millor indicació terapèutica.(26) D'acord amb els nostres resultats, determinar la comorbiditat, utilitzant el CRG o qualsevol eina similar, podria servir per seleccionar als pacients que podrien no beneficiar-se del tractament o als que caldria seguir de manera estreta. Ampuero *et al.* van analitzar l'impacte de les comorbiditats en els resultats dels tractaments amb antivirals d'acció directa, conclouent que l'índex HepCom, una combinació de l'índex de comorbiditat de Charlson, l'edat, i la funció hepàtica (raó normalitzada internacional – INR, albúmina i bilirubina) permetria detectar als pacients amb major risc de mortalitat i

d'esdeveniments adversos clínicament rellevants després d'iniciar tractament antiviral.(192)

En la nostra mostra de pacients, la presència d'interaccions farmacològiques potencials categoritzades com a clínicament significatives va ser alta, d'acord amb els resultats de Vermehren *et al.* que van descriure un major risc d'interaccions en els pacients majors de 65 anys en comparació amb els més joves.(171) En gairebé el 7% de la població d'estudi, el risc d'interaccions farmacològiques va determinar l'esquema terapèutic. Tot i que la presència de malaltia hepàtica avançada es relaciona amb comorbiditat i polifarmàcia, i per tant amb possibles interaccions farmacològiques, a diferència d'altres estudis(76) en el nostre estudi no es va trobar cap relació entre la presència d'interaccions farmacològiques i esdeveniments adversos a medicaments. Destacar que només es va perdre el seguiment d'un pacient (0.4%, 1/254) després d'acabar el tractament, sense produir-se cap abandonament de tractament i observant una alta implicació per part dels pacients. En aquest cas, els pacients abans d'iniciar el tractament antiviral rebien informació i educació farmacoterapèutica i sanitària per part de l'equip d'infermeria i dels farmacèutics clínics, fet que probablement reduís els problemes de compliment, les aturades de tractament i les possibles interaccions farmacològiques o fàrmac-aliment. Tal com apunten Cheema *et al.*, podria ser que els pacients no tinguessin un coneixement adequat de la seva malaltia i

per tant no entenguin els factors de risc, les complicacions associades i el tractament, pel que l'educació sanitària dels pacient s'associa a un millor seguiment del tractament, doncs està demostrat que la implicació i coneixement d'aquests millora l'adherència correcta als tractaments i redueix els risc d'hospitalització.(193) D'acord amb altres autors,(171,193) i tal com s'ha observat en aquesta tesi, una valoració detallada dels medicaments crònics, un seguiment del tractament i modificacions de la dosi, poden evitar l'aparició d'interaccions farmacològiques i per tant el desenvolupament d'esdeveniments adversos associats a aquestes. En aquest sentit, des de la *European Society for the Study of the Liver (EASL)*,(107) es va posar èmfasi al 2018 sobre el rol imprescindible del farmacèutic en l'educació dels pacients sobre les interaccions farmacològiques potencials i la millora de l'adherència al tractament, que resulta en guanys en la qualitat de vida dels pacients que reben tractament per l'hepatitis C.(194) Ali *et al.* demostren en un assaig clínic aleatoritzat l'impacte de les intervencions del farmacèutic clínic en els resultats de tractament de l'hepatitis C, millorant les taxes de curació, la qualitat de vida dels pacients i l'adherència als tractaments antivirals, tot i que només van incloure un 5.7% de pacients majors de 60 anys.(194)

Pel que fa a la seguretat dels tractaments, la majoria de pacients (86%) van presentar com a mínim un esdeveniment advers durant el tractament, amb una mitjana de 2 (SD 2) esdeveniments adversos per pacient, sent la majoria

d'aquests lleus. La presència d'esdeveniments adversos va ser lleugerament superior en el subgrup de pacients que rebien medicació concomitant (87%) tot i que no es va obtenir significació estadística. El nombre d'esdeveniments adversos per pacient va ser significativament superior en pacients que rebien medicacions concomitants respecte els que no prenién cap altre tractament (2.5 vs. 1.7 esdeveniments adversos per pacient, respectivament, $p < 0.05$).

La incidència d'esdeveniments adversos va ser similar a les observades en els estudis pivotals (60-95%), (124,132) i superior a l'observada en altres estudis de pràctica clínica real (24-76%). (170,172,191) La diferència observada en la nostra cohort de malalts respecte d'altres estudis de pràctica clínica real pot ser pel fet que tot i ser un estudi retrospectiu, els professionals que registraven les dades a la història clínica estaven habituats a fer seguiment d'esdeveniments adversos i anotaven qualsevol sospita d'aquests. Tot i l'elevada presència d'esdeveniments adversos, només dos pacients van discontinuar tractament per aquest motiu, posant de manifest la importància del maneig i l'acompanyament dels pacients per part de tot l'equip de professionals sanitaris. Sessa *et al.* van descriure una alta proporció de reaccions adverses a medicaments degudes a antivirals d'acció directa, suggerint que podria ser una eina de millora la revisió d'aquestes. (17)

Pel que fa als esdeveniments adversos observats, el principal va ser la presència de fatiga. Huang *et al.* van realitzar un estudi a partir de dades dels

systemes electrònics de farmacovigilància de la *Food and Drug Administration* (FDA), i també van observar principalment fatiga i dolor abdominal com a esdeveniments adversos associats als AAD.(19) Cal tenir en compte que la fatiga es pot relacionar amb la pròpia malaltia de l'hepatitis C - és conegut que els pacients d'edat avançada amb cirrosi hepàtica tenen una alta incidència de fatiga, fins i tot els que no presenten cirrosi - possiblement per la pèrdua de massa muscular i un mal control nutricional.(26) Els pacients inclosos en els nostres estudis van manifestar problemes dermatològics en més ocasions que els descrits prèviament,(168) probablement per la presència de malaltia hepàtica avançada i per la zona geogràfica amb moltes hores d'exposició solar.

Un 20% dels pacients va presentar anèmia, la qual s'associa normalment a ribavirina, dades en concordança amb les observades per altres autors,(19,168,171) fet que va ocasionar la disminució de dosi o retirada de ribavirina en el 45% dels pacients tractats amb aquesta. La proporció de pacients que va requerir una reducció o suspensió de ribavirina va ser lleugerament superior a l'observada per Conti *et al.*, tot i que les freqüències d'ús dels diferents antivirals no són del tot comparables amb aquests autors doncs en el seu estudi la majoria de pacients van ser tractats amb sofosbuvir/simeprevir.(172) En línia amb els resultats obtinguts en aquesta memòria doctoral, una revisió sistemàtica conclou que els pacients geriàtrics afectats per infecció crònica VHC es poden tractar amb seguretat i eficàcia

igual que els pacients joves. Tot i que la RVS no mostra diferències entre pacients menors i majors de 65 anys, indiquen com a limitació els pocs estudis que inclouen resultats en seguretat, i que els pacients geriàtrics acostumen a presentar més anèmia que els pacients joves, especialment associada al tractament amb ribavirina. (168)

Del total de pacients que van presentar algun esdeveniment advers en el nostre estudi, només el 37.8% es va relacionar amb algun medicament, que va ser principalment ribavirina. Els efectes associats als antivirals d'acció directa només representaven el 2.7% de tots els esdeveniments adversos. La resta no es van associar a cap tractament, com a mínim que constés a la història clínica. Es van detectar només dos errors de medicació, tots dos per sobredosificació deguda a una mala comprensió del tractament, un amb ribavirina i l'altre amb ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Per l'alta taxa d'esdeveniments adversos descrits i la poca relació amb el tractament antiviral, es va sospitar de la possible relació amb altres tractaments que els pacients utilitzessin per tractar les comorbiditats, iniciant així el segon estudi de la tesi.

5.5 POLIFARMÀCIA I SEGURETAT

Alguns estudis mostren que les reaccions adverses a medicaments en pacients amb cirrosi es relacionen amb un major nombre de diagnòstics i de medicaments prescrits, un major nombre de fàrmacs d'eliminació hepàtica i presència d'interaccions farmacològiques, juntament amb una funció renal compromesa. De tot això, els autors conclouen que els pacients cirròtics que tenen més comorbiditats prenen més medicaments i per tant estan exposats a un major risc de reaccions adverses.(76) D'acord amb els autors de l'estudi, els pacients amb cirrosi hepàtica tenen diverses comorbiditats que els predisposen a presentar polifarmàcia, la qual cosa s'associa amb possibles interaccions farmacològiques i reaccions adverses a medicaments.(76) Pel que fa a la funció renal, s'ha vist que en els pacients amb cirrosi pot estar disminuïda tot i tenir uns valors de creatinina plasmàtica normals [0.6 a 1.2 mil·ligrams (mg) per decilitre (dL)], pel que la formula de Cockcroft-Gault(195) pot sobreestimar l'aclariment de creatinina (CLcr) en pacients cirròtics.(76) En aquest sentit, els fàrmacs amb eliminació renal i amb reaccions adverses dosi-dependents s'han de dosificar amb compte en pacients cirròtics.

De la mateixa manera, una revisió sistemàtica sobre l'ús de medicaments i els problemes relacionats amb aquests en pacients amb cirrosi hepàtica mostra que la polifarmàcia seguida de la comorbiditat associada, la gravetat de la cirrosi i el temps d'estada hospitalària són els principals factors de risc per

presentar problemes relacionats amb medicaments (PRMs).(193) A l'estudi es posa de manifest que el nombre de principis actius és un predictor de PRMs i que la polifarmàcia és un factor de risc conegut tant per reaccions adverses a medicaments com per errors de medicació en moltes malalties cròniques com la cirrosi hepàtica, ja que sovint s'associa a comorbiditat.(193) En un estudi conduït per Avery *et al.*, es va trobar que durant dotze mesos de seguiment en la població general atesa per metges d'atenció primària, els pacients que rebien cinc o més medicaments, tenien una taxa d'error de prescripció o de monitorització del 30.1%, mentre que els que prenen deu o més medicaments, la taxa d'error era del 47%, demostrant que la taxa d'error augmenta amb el nombre de medicaments prescrits.(1,196) De manera similar, un altre estudi realitzat en 8 països diferents va concloure que la incidència d'errors notificats per pacients augmenta amb el nombre de medicaments que prenen. (1,197)

Els fàrmacs més utilitzats en la nostra població d'estudi van ser els diürètics, psicolèptics, fàrmacs per a trastorns de l'acidesa gàstrica, i aquells relacionats amb el sistema renina-angiotensina (*Table 2, Amoros-Reboredo et al.*);(198) resultats que coincideixen pel que fa a l'ús de diürètics, anti-ulcerosos i psicolèptics amb estudis anteriors en pacients amb malaltia hepàtica avançada (76,193) i amb les principals comorbiditats observades. L'ús de diürètics s'ha relacionat anteriorment amb el tractament de l'hepatitis, doncs

sovint s'utilitzen per tractar les complicacions de la cirrosi com la presència d'ascites.(193) Cal tenir en compte que l'ús de diürètics i sedants s'ha posicionat en estudis anteriors com a causa principal de PRMs i reaccions adverses en pacients amb cirrosi hepàtica per la seva eliminació hepàtica.(76,193) De la mateixa manera els analgèsics, incloent paracetamol i antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), també s'han relacionat amb reaccions adverses en pacients amb cirrosi hepàtica anteriorment,(76,193) i tot i que els resultats de la tesi mostren un elevat nombre de pacients tractats amb analgèsics, podria ser que alguns no s'haguessin identificat i que per tant la prevalença d'ús fos major, ja que són fàrmacs que es poden aconseguir fàcilment sense que constin al pla de medicació.

En general, a l'hora de prescriure medicaments a pacients amb malaltia hepàtica crònica s'han de tenir en compte diferents aspectes, com si el medicament és hepatotòxic, si el seu metabolisme es pot veure afectat pel dany hepàtic, o si pot contribuir a l'aparició de complicacions relacionades amb la malaltia hepàtica.(199) Pel que fa als pacients geriàtrics amb malaltia hepàtica avançada, a més a més, s'ha de tenir en compte que la seguretat en els tractaments pot ser diferent en els pacients geriàtrics per diverses raons, entre elles les comorbiditats, comedicacions o els canvis relacionats amb l'edat. L'edat cronològica només és una representació de l'edat, i les eines de valoració geriàtrica han de ser més i millors per tal de caracteritzar el grup

heterogeni de població geriàtrica.(23) Alguns esdeveniments adversos requereixen especial atenció en la població geriàtrica i els fàrmacs amb efectes antihistamínics, anticolinèrgics o sedants s'han de testar en aquesta població.(23) Els efectes cognitius es poden estudiar amb tests específics però els efectes sobre la micció o el restrenyiment s'han d'explorar verbalment o amb qüestionaris específics.(23) Tots aquests efectes s'han de reconèixer en la presència de multimorbiditat i polifarmàcia, i tots els tractaments concomitants s'han de considerar i avaluar també.(23)

En aquest sentit, s'ha de posar especial atenció als fàrmacs més utilitzats per aquests pacients, doncs els diürètics es metabolitzen pel fetge i tenen efectes anticolinèrgics, pel que poden associar-se a esdeveniments adversos a medicaments. Els fàrmacs utilitzats per tractar l'acidesa, entre ells els inhibidors de la bomba de protons (IBPs), molt utilitzats entre la població d'estudi de manera similar a altres estudis,(79) presenten risc de potencials interaccions farmacològiques amb els antivirals d'acció directa. L'ús d'aquests fàrmacs s'ha de revisar i posar especial atenció, doncs també s'ha associat amb el desenvolupament de peritonitis bacteriana espontània en pacients amb cirrosi,(199) pel que cal assegurar l'existència d'una indicació clara de l'ús d'IBPs en aquests pacients abans de la seva prescripció.

Diferents estudis posen de manifest que la participació d'un farmacèutic clínic a l'equip sanitari pot ajudar en una millora de l'assistència i una reducció de

costs i morbiditat.(1,200) Sevilla-Sanchez *et al.* van conduir un estudi prospectiu en pacients amb malaltia crònica avançada i esperança de vida limitada ingressats en una unitat de geriatria d'aguts, on mitjançant un sistema d'identificació de reaccions adverses i la revisió per part d'un equip multidisciplinar van identificar que un 24% dels pacients que ingressaven presentaven alguna reacció adversa, relacionant-se amb l'hospitalització i identificant que el 94% d'aquestes reaccions s'haurien pogut prevenir.(45) Els mateixos autors van identificar que els pacients amb malaltia crònica avançada en situació final de vida tenen una alta complexitat terapèutica relacionada amb la presència de polifarmàcia i una estada hospitalària perllongada.(46) També Juanes *et al.* van avaluar en un assaig clínic l'impacte dels resultats negatius associats a fàrmacs mitjançant un programa d'atenció farmacèutica iniciat a urgències, obtenint resultats clínics favorables, reduint la prevalença dels resultats negatius relacionats amb fàrmacs.(38) Altres autors han relacionat les reaccions adverses a medicaments i els ingressos hospitalaris amb l'edat, la comorbiditat i la polifarmàcia, conclouent que la participació del farmacèutic clínic permet identificar els riscos i reduir-los, i que els programes de reconciliació de la medicació són efectius en millorar els recursos sanitaris posteriors a l'hospitalització, incloent la millora en la seguretat dels tractaments.(42,49,54,201)

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

En relació amb el que s'ha descrit anteriorment a la bibliografia, aquests resultats són rellevants tant per clínics com per agents de salut, doncs cal replantejar una re-avaluació del rol de la polifarmàcia, la medicació potencialment inadequada i la càrrega anticolinèrgica en pacients geriàtrics.(201)

5.6 CÀRREGA ANTICOLINÈRGICA

En el segon estudi de la tesi es va valorar la presència de càrrega anticolinèrgica com a possible causa d'esdeveniments adversos. Pel que fa a la prevalença de càrrega anticolinèrgica, els resultats van ser diferents segons l'escala de mesura utilitzada mostrant resultats similars, les escales *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) i *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) (35.2% i 34.3%) i lleugerament superiors respecte a l'escala *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) (10.6%). Totes van mostrar la mateixa tendència pel que fa a la identificació d'un risc alt de càrrega anticolinèrgica en la població d'estudi (8.9% per ACB i ADS respecte 4.2% per ARS, $p=0.04$). Aquestes diferències podrien ser explicades perquè les escales ACB i ADS, a diferència de l'ARS, inclouen fàrmacs similars en la seva classificació, com els corticoides, opiàcis i antiepilèptics, freqüentment prescrits entre la població d'estudi, així com un major nombre de fàrmacs ansiolítics.(93,94,189) Concretament, l'escala ACB inclou la furosemida i altres diürètics de la nansa, fàrmacs àmpliament utilitzats entre la població d'estudi, per la malaltia hepàtica avançada. Tant les escales ACB com ADS inclouen la paroxetina i la quetiapina, freqüentment prescrites en la població geriàtrica en l'àmbit de l'atenció primària (202,203) així com pel tractament de trastorns psiquiàtrics associats a l'hepatitis C crònica.(81)

Per a totes les escales es va fer palesa la relació entre comorbiditat i presència de medicació amb càrrega anticolinèrgica, posant de manifest que els pacients amb més comorbiditat presenten més risc de rebre tractaments amb efectes anticolinèrgics. També, i com era d'esperar, en presència de més medicaments concomitants, el risc de presentar una major càrrega anticolinèrgica es va veure augmentat, associant la presència de polifarmàcia moderada (≥ 5 fàrmacs) i excessiva (≥ 10 fàrmacs) amb el risc anticolinèrgic, de manera similar al que van observar Sevilla-Sanchez *et al.*(91)

No es poden extreure conclusions pel que fa a quina mesura de càrrega anticolinèrgica representa el millor valor pronòstic.(204) En la present tesi les tres escales valorades han mostrat resultats diferents i només l'escala *Anticholinergic Risk Scale (ARS)* ha mostrat relació significativa entre càrrega anticolinèrgica i esdeveniments adversos (Tables 2,3 i 4 Amoros-Reboredo *et al.*).(205) Concretament, tots els pacients tractats amb fàrmacs amb efectes anticolinèrgics, segons aquesta escala, van presentar com a mínim un esdeveniment advers durant el tractament amb antivirals. Les altres escales no han mostrat relació significativa amb cap variable però s'ha observat una tendència en la relació entre càrrega anticolinèrgica amb esdeveniments adversos, ingrés hospitalari i mortalitat, de manera similar a estudis anteriors.(83,201,206) L'associació entre una càrrega anticolinèrgica augmentada i dèficits físics i de qualitat de vida posteriors, es troba ben

descrita a la bibliografia, (204) així com l'associació entre risc anticolinèrgic i mortalitat.(207) En un estudi recent l'exposició a càrrega anticolinèrgica s'ha relacionat, a més, amb un risc augmentat de desenvolupar demència.(208)

La taxa d'esdeveniments adversos relacionats amb efectes anticolinèrgics va ser superior en pacients que estaven tractats amb medicaments amb càrrega anticolinèrgica segons les tres escales (*Tables 2,3 i 4 Amoros-Reboredo et al.*).(205). Un 42% dels pacients que rebien medicació concomitant van presentar almenys un efecte anticolinèrgic, amb una taxa d'efectes anticolinèrgics per pacient de 1 (SD 1). Es van identificar com a possibles efectes anticolinèrgics els relacionats principalment amb la sequedat de pell i mucoses, confusió i nerviosisme. Cal tenir present que és possible que alguns d'aquests efectes no fossin només per la possible càrrega anticolinèrgica, com les alteracions dermatològiques relacionades amb la pròpia malaltia o el tractament antiviral. Els resultats de l'estudi suggereixen que la valoració periòdica de la càrrega anticolinèrgica podria ajudar a identificar esdeveniments adversos relacionats amb medicaments i millorar els resultats en salut.

5.7 FORTALESES I LIMITACIONS DE LA PRESENT MEMÒRIA

DOCTORAL

Cal destacar com a fortalesa que en els estudis presentats en aquesta memòria doctoral es valora l'eficàcia i la seguretat dels nous antivirals en una població de malalts poc estudiada. És conegut que els nous medicaments (així com la majoria de medicaments) no estan adequadament estudiats en la població geriàtrica. Valorar la capacitat de prendre correctament els medicaments representa un factor rellevant en la seguretat i l'eficàcia en la pràctica clínica i pot tenir impacte en els resultats dels assaigs clínics en la població geriàtrica.(23) Un tret característic ja descrit de la població geriàtrica és l'elevada variabilitat interindividual, que inclou persones extremadament actives i altres sense capacitat de moviment.(23) En canvi, la definició habitual de "per sobre de 65 anys" no considera la variabilitat interindividual i la necessitat de diferenciar entre persones de diferents característiques. Tenint en compte aquesta variabilitat, i els resultats d'aquesta tesi, on no s'han observat diferències pel que fa a l'edat quan a l'eficàcia i la seguretat dels tractaments, calen especificacions més detallades per aquesta població.(23) El tractament dels pacients geriàtrics sempre inclou una estimació del risc/benefici entre els efectes esperats del tractament, els efectes adversos relacionats amb el tractament i la probabilitat de supervivència global esperada per a un pacient.(23) Per tant, és necessari aportar informació sobre

els riscos i beneficis dels nous tractaments en el context de l'edat avançada, alta comorbiditat, alt risc de reaccions adverses a fàrmacs i esperança de vida limitada.(23)

També com a fortalesa considerem la comparació realitzada de tres escales (validades internacionalment) per valorar el risc anticolinèrgic, que com apuntaven altres autors, augmenta la confiança dels resultats.(85,209) Tot i que es necessiten estudis ben dissenyats per comprovar-ho, els professionals han de ser conscients de la càrrega anticolinèrgica del pacient i considerar medicaments alternatius si s'escau.(204) És necessari que es coneguin les diferents escales de mesura de la càrrega anticolinèrgica i com i en quina situació aplicar-les, així com les seves limitacions.

Entre les fortaleeses d'aquesta tesi, es troba la valoració global i multidisciplinària dels pacients, tenint en compte que són pacients amb múltiples malalties i tractaments, que requereixen un enfocament generalitzat. La valoració global i multidisciplinària millora el tractament dels pacients, com s'ha vist per la no presència d'esdeveniments adversos relacionats amb interaccions farmacològiques i l'adequada adherència dels pacients al tractament. La revisió de la medicació ha ajudat en el tractament de l'hepatitis, tot i que probablement una revisió més àmplia incloent tot el tractament hauria pogut detectar la presència de medicaments no recomanats per pacients geriàtrics, com els anticolinèrgics. En aquesta tesi

s'ha observat que la integració del farmacèutic clínic en el seguiment de pacients que reben una novetat terapèutica millora els resultats i facilita el correcte tractament.

Són varies les limitacions d'aquesta memòria doctoral. Entre elles i potser la més significativa és l'anàlisi retrospectiu de les dades, doncs quan a l'anàlisi dels esdeveniments adversos i la possible relació amb la càrrega anticolinèrgica pot estar sotmès a biaix. Les dades no es van recollir amb finalitats de farmacovigilància i pel que fa al tractament, tot i que es va revisar la medicació crònica dels pacients, només es va valorar la medicació que constava a recepta electrònica al principi del tractament antiviral, sense tenir en compte la medicació que realment van prendre els pacients durant l'estudi, per manca de seguiment prospectiu i per tant sense dades d'adherència real als tractaments. Tampoc no es van considerar les dosis dels fàrmacs concomitants.

Podem citar també com a limitació el fet que es va tenir en compte la comorbiditat i la polifarmàcia en els malalts però no altres aspectes de la valoració geriàtrica com la funcionalitat física, la mental, l'entorn social i la fragilitat, ja que no es trobaven recollits a la història clínica, aspectes que generalment es troben infrarepresentats fins i tot en assaigs clínics aleatoritzats específicament dissenyats per pacients geriàtrics.(177)

Cal tenir en compte també que en el moment de l'anàlisi es van incloure pacients tractats amb els antivirals disponibles al moment, pel que els últims antivirals aprovats no s'han estudiat.

Per resumir, tot i que és conegut que els pacients amb cirrosi estan exposats a risc de reaccions adverses a medicaments, hi ha poques dades registrades ja que no es té tendència a notificar les reaccions adverses d'aquests pacients.(210) Detectar reaccions adverses a medicaments requereix utilitzar metodologies sistemàtiques que permetin la notificació i l'anàlisi d'aquestes.

La valoració de la càrrega anticolinèrgica, com a factor de risc potencialment modificable, pot ajudar a identificar als pacients susceptibles a patir esdeveniments adversos als tractaments, i el moment d'iniciar un nou tractament pot ser adequat per a fer aquesta valoració. Tot i que hi ha altres eines per valorar els riscos de la polifarmàcia, l'ús de qualsevol escala anticolinèrgica és fàcil i permet identificar als pacients amb risc d'esdeveniments adversos, tal com es mostra en aquesta tesi i per altres autors.(209) Cal tenir present que tot i que hi ha diferents llistes i criteris per evitar medicaments potencialment inadequats, si s'utilitzen sense tenir res més en compte no comporten una prescripció òptima. Aquestes estratègies han perdut la visió global potser perquè deriven del model basat en una única malaltia, cosa que planteja que els pacients siguin en gran mesura homogenis.

La qual cosa és incongruent en la realitat de la població geriàtrica, on l'heterogeneïtat és la norma i on no hi ha un curs clínic d'una malaltia, sinó la unió inseparable de múltiples malalties amb múltiples medicaments.(211) El benefici-risc del tractament antiviral en la població geriàtrica s'ha d'individualitzar, i tot i que l'edat és un factor independent de menor resposta al tractament, es recomana que els pacients fins a 75 anys d'edat s'inclouin en assaigs clínics.(98) El que segur que és útil és limitar els tractaments concomitants als estrictament necessaris i re-avaluar l'ús dels fàrmacs de manera periòdica, per tal d'evitar l'aparició d'esdeveniments adversos, com s'ha descrit també en estudis anteriors.(20)

Els professionals que tracten als pacients geriàtrics que inicien tractament amb antivirals d'acció directa han d'estar alerta dels riscos associats a les comorbiditats i els medicaments concomitants, ja que poden augmentar el risc d'esdeveniments adversos. Per tal d'oferir un tractament antiviral òptim, la coordinació entre els hepatòlegs i els farmacèutics clínics recolzats en un equip multidisciplinari és necessària i molt profitosa com demostren els resultats d'aquesta tesi. Tanmateix aquesta memòria doctoral posa de manifest que el maneig dels pacients amb hepatitis C crònica no s'ha de limitar només a oferir un tractament eficaç i segur, sinó que ha d'incloure el reconeixement de l'estat global del pacient tenint en compte una visió d'equip multidisciplinària.

6. CONCLUSIONS

1. Els antivirals d'acció directa són efectius i ben tolerats en pacients majors de 65 anys.
2. Els pacients geriàtrics que inicien tractament per l'hepatitis C són pacients complexes i amb múltiples comorbiditats que reben altres medicaments, alguns dels quals amb efectes anticolinèrgics, que poden influir en la seguretat del tractament.
3. L'eficàcia dels tractaments no s'ha vist influenciada per l'edat, ni per la presència o absència de cirrosi, així com tampoc per haver rebut anteriorment tractament antiviral.
4. El nombre d'esdeveniments adversos greus augmenta amb la comorbiditat i el nombre de medicaments concomitants associats.
5. La majoria dels pacients que inicien tractament antiviral prenen almenys un medicament concomitant i gairebé la meitat estan exposats a polifarmàcia, definida com la presa de cinc o més fàrmacs.
6. La majoria de pacients presenta risc d'interaccions farmacològiques però aquestes no condicionen el tractament gràcies al maneig multidisciplinari amb la participació del farmacèutic clínic.

7. La comorbiditat i la polifarmàcia són factors de risc de presentar una càrrega anticolinèrgica elevada. Alhora, la taxa d'efectes anticolinèrgics augmenta amb l'ús de fàrmacs anticolinèrgics, independentment de l'escala de mesura utilitzada.
8. L'escala *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) és la única que relaciona significativament la presència de càrrega anticolinèrgica amb els esdeveniments adversos a medicaments, observant-los en tots els pacients amb càrrega anticolinèrgica segons aquesta escala. Tot i això, no es relaciona amb ingressos hospitalaris ni mort.
9. Els professionals que tracten als pacients geriàtrics amb hepatitis C crònica que inicien tractament amb antivirals d'acció directa han d'estar alerta dels riscos associats a les comorbiditats i els medicaments concomitants, ja que poden augmentar el risc d'esdeveniments adversos.
10. Per tal d'oferir un tractament antiviral òptim, la coordinació entre els hepatòlegs i els farmacèutics clínics recolzats en un equip multidisciplinari és necessària. La participació del farmacèutic clínic a

l'equip multidisciplinari pot ajudar a reduir esdeveniments adversos als pacients crònics amb hepatitis C que inicien tractament antiviral.

Tractament de l'hepatitis C crònica amb agents antivirals directes en pacients majors de 65 anys

7. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization Medication Safety in Polypharmacy. World Heal. Organ. 2019, WHO/UHC/SDS/2019.11.
2. World Health Organization Medication Safety in High-risk Situations. World Heal. Organ. 2019, WHO-UHC-SDS-2019.10.
3. World Health Organization Medication Safety in Transitions of Care. World Heal. Organ. 2019, WHO-UHC-SDS-2019.9.
4. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting [Internet]. 1995. Disponible a: <http://www.emea.eu.int>
5. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Physician's guide to pharmacovigilance: terminology and causality assessment. *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):3–8.
6. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, Van Den Bemt PMLA. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-6.
7. Beijer HJM, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54.
8. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29(1):35-9.
9. Gray SL, Sager M, Lestico MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(1):M59-63.
10. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):453-62.
11. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9.
12. The Uppsala Monitoring Centre. WHO Causality assessment [Internet]. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment Good Pharmacovigilance Practice Guide. 2009. Disponible a: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf?ua=1

13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
14. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990;228(2):83-90.
15. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27(6):538.
16. World Health Organization. Medication Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva; 2016.
17. Sessa M, Bernardi FF, Vitale A, Schiavone B, Gritti G, Mascolo A, *et al.* Adverse drug reactions during hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: The role of medication errors, their impact on treatment discontinuation and their preventability. New insights from the Campania Region (Italy) spontaneous reporting system. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(6):867–76.
18. Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Sánchez Muñoz T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2008;32(1).
19. Huang J, Zhang X, Tong J, Du J, Duan R, Yang L, *et al.* Comparing drug safety of hepatitis C therapies using post-market data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019;19(Suppl 4):147.
20. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charmes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging.* 2005;22(5):375-92.
21. D'Arcy PF. Adverse drug reaction reporting. *Int J Pharm Pract.* 1991;1(1):3–4.
22. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
23. Thürmann PA. Clinical Studies in Geriatric Population. En: Hock F., Gralinski M. (eds) *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical*

- Pharmacology. Springer, Cham;2019. P 417-424.
24. Thürmann PA. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(1):109-113.
 25. Hammami S, Zarrouk A, Piron C, Almas I, Sakly N, Latteur V. Prevalence and factors associated with frailty in hospitalized older patients. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):144.
 26. Federico A, Caprio GG, Dalise AM, Barbieri M, Dallio M, Loguercio C *et al.* Cirrhosis and frailty assessment in elderly patients: A paradoxical result. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18501
 27. Lozano-Vidal R, López-Pisa RM, Boyero-Granados A, Recio-Ramos S, Padín-Minaya C, Garzón-Quiñones M, *et al.* [Stratification of clinical risk groups in a population over 65 years: Features and nursing assessment]. *Enferm Clin.* 2014;24(5):290-5.
 28. Hughes JS, Averill RF, Eisenhandler J, Goldfield NI, Muldoon J, Neff JM, *et al.* Clinical Risk Groups (CRGs) a classification system for risk-adjusted capitation-based payment and health care management. *Med Care.* 2004;42(1):81-90.
 29. Petrovic M, Somers A, Onder G. Optimization of Geriatric Pharmacotherapy: Role of Multifaceted Cooperation in the Hospital Setting. *Drugs Aging.* 2016;33(3):179-88.
 30. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: Are they predictable? *Age Ageing.* 2012;41(6):771-6
 31. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, Wright J, Onder G, Petrovic M, *et al.* Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton adverse drug reactions risk (BADRI) model. *PLoS One.* 2014;9(10):e111254.
 32. Trivalle C, Burlaud A, Ducimetière P. Risk factors for adverse drug events in hospitalized elderly patients: A geriatric score. *Eur Geriatr Med.* 2011;2(5):284-289.
 33. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon M, Laroche M. One-year persistence of potentially inappropriate medication use in older adults: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1062-1080.
 34. Park JW, Roh JL, Lee S wook, Kim SB, Choi SH, Nam SY, *et al.* Effect of

- polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(5):1031-40..
35. Holt S, Schmiel S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51.
 36. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):113-21.
 37. Furlan G, Caduff-Janosa P, Sottosanti L, Cappello E, Valdiserra G, Tuccori M. Drug Safety in Geriatric Patients: Current Status and Proposed Way Forward. *Drug Saf*. 2020;43(9):853-866.
 38. Juanes A, Garin N, Mangues MA, Herrera S, Puig M, Faus MJ, *et al*. Impact of a pharmaceutical care programme for patients with chronic disease initiated at the emergency department on drug-related negative outcomes: A randomised controlled trial. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(5):274-280.
 39. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, *et al*. Effects of Geriatric Evaluation and Management on Adverse Drug Reactions and Suboptimal Prescribing in the Frail Elderly. *Am J Med*. 2004;116(6):394-401.
 40. McGrattan M, Ryan C, Barry HE, Hughes CM. Interventions to Improve Medicines Management for People with Dementia: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34(12):907-916.
 41. Hernandez M, Mestres C, Junyent J, Costa-Tutusaus L, Modamio P, Fernandez Lastra C, *et al*. Effects of a multifaceted intervention in psychogeriatric patients: one-year prospective study. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(4):226-231.
 42. Shrestha S, Shrestha S, Khanal S. Polypharmacy in elderly cancer patients: Challenges and the way clinical pharmacists can contribute in resource-limited settings. *AGING Med*. 2019;2(1):42-9.
 43. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, *et al*. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1435-44.
 44. Wang-Hansen MS, Wyller TB, Hvidsten LT, Kersten H. Can screening tools for potentially inappropriate prescriptions in older adults prevent

- serious adverse drug events? *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):627-637.
45. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):79-89.
 46. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Amblàs-Novellas J, Espauella-Panicot J, *et al*. Medication regimen complexity on hospital admission in patients with advanced chronic conditions in need of palliative care. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(5):262-267.
 47. Harrison L, O'Connor E, Jie C, Benzoni T, Renner CH, McCracken R. Potentially inappropriate medication prescribing in the elderly: Is the beers criteria relevant in the Emergency Department today? *Am J Emerg Med*. 2019;37(9):1734-1737.
 48. Wimmer BC, Dent E, Bell JSS, Wiese MD, Chapman I, Johnell K, *et al*. Medication Regimen Complexity and Unplanned Hospital Readmissions in Older People. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1120-1128
 49. Nair NP, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions - The need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016;11:497-505.
 50. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, *et al*. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: Prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr*. 2015;15:42.
 51. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: Prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219-26.
 52. Cabré M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(6):209-214.
 53. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Pharmacy-led medication

- reconciliation programmes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):128-44.
54. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010003.
 55. Mariño EL, Álvarez-Rubio L, Miró S, Modamio P, Baños F, Lastra CF, *et al.* Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm.* 2009 Mar;15(2):147-50.
 56. Spooner LM. The critical need for pharmacist involvement in the management of patients with hepatitis C. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(2):151-3.
 57. Sebhatu P, Martin MT. Genotype 1 hepatitis C virus and the pharmacist's role in treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(11):764-74.
 58. Almahdi FB, Hashim AH, Albaba EAM, Salih ON, Alkasam RJ, Mosli MH, *et al.* The Impact of the Pharmaceutical Care Management Model of Hepatitis C Medications on the Cost at Health Insurance Level. *Value Health Reg Issues.* 2020;21:230-237.
 59. Berenguer B., La Casa C., de la Matta M.J., Martin-Calero M.J. Pharmaceutical Care: Past, Present and Future. *Curr Pharm Des.* 2004;10(31):3931-46.
 60. Cipolle, R. J., Strand, L. M., Morley PC. Pharmaceutical Care as a Professional Practice for Patient-Centered Medication Management Services. En: *Pharmaceutical Care Practice - The Patient-Centered Approach to Medication Management Services.* 2012. p. 37–72.
 61. Trivalle C, Cartier T, Verny C, Mathieu A-M, Davrinche P, Agostini H, *et al.* Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: A randomised trial of a program to reduce adverse drug effects. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(1):57-61.
 62. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, *et al.* American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694.
 63. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC.

- Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
64. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8.
65. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): Application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37(6):673-9.
66. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit for the Aged) List: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(2):131-40.
67. Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: Acove project overview. *Ann Intern Med.* 2001;135(8 Pt 2):642-6.
68. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The norwegian general practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27(3):153-9
69. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPP Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. *Age Ageing.* 2017;46(4):600-607.
70. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045-51.
71. Hedna K, Andersson ML, Gyllensten H, Hägg S, Böttiger Y. Clinical relevance of alerts from a decision support system, PHARAO, for drug safety assessment in the older adults. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):164.
72. Ciaccio A, Cortesi PA, Bellelli G, Rota M, Conti S, Okolicsanyi S, *et al.* Direct-acting antivirals combination for elderly patients with chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Liver Int.* 2017;37(7):982-994.
73. Roman YM, Dixon DL, Salgado TM, Price ET, Zimmerman KM, Sargent L, *et al.* Challenges in pharmacotherapy for older adults: a framework for pharmacogenomics implementation. *Pharmacogenomics.* 2020;21(9):627-635.

74. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
75. Tajir K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8459-67.
76. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(2):179–88.
77. Kirkwood TBL. Why and how are we living longer? *Exp Physiol*. 2017;102(9):1067-1074.
78. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, *et al*. Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(4):433-443.
79. Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, Kanto T. Comorbidities and co-medications in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):237.
80. Schulte B, Wübbolding M, Marra F, Port K, Manns MP, Back D, *et al*. Frequency of potential drug–drug interactions in the changing field of HCV therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2):ofaa040.
81. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, *et al*. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0196908.
82. O'Shaughnessy, K.M. Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs. En: *Clinical Pharmacology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2012; pp. 372–381.
83. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, *et al*. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;87:103885.
84. Dowd, F.J. 6—Cholinergic Agonists and Muscarinic Receptor

- Antagonists; Dowd, F.J., Johnson, B.S., Mariotti, A.J.B.T.-P., Seventh, E., Eds.; St. Louis, Missouri: 2017; pp. 82–97. ISBN 978-0-323-39307-2.
85. Graves-Morris K, Stewart C, Soiza RL, Taylor-Rowan M, Quinn TJ, Loke YK, *et al.* The Prognostic Value of Anticholinergic Burden Measures in Relation to Mortality in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:570.
 86. Corsonello A, Cozza A, D'Alia S, Onder G, Volpato S, Ruggiero C, *et al.* The excess mortality risk associated with anticholinergic burden among older patients discharged from acute care hospital with depressive symptoms. *Eur J Intern Med.* 2019;61:69-74.
 87. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, *et al.* Clinical Interventions in Aging The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review Clinical scenario. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225-33.
 88. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, *et al.* Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: A systematic review. *Age Ageing.* 2014;43(5):604-15.
 89. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A systematic review. *BMC Geriatr.* 2015;15:31.
 90. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging.* 2018;35(6):523-538.
 91. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Prevalence, risk factors and adverse outcomes of anticholinergic burden in patients with advanced chronic conditions at hospital admission. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(8):1159-1165.
 92. Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp.* 2018;42(1):1-4.
 93. Boustani, M.; Campbell, N.; Munger, S.; Maidment, I.; Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health.* 2008;4:311-320.

94. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons Arch Intern Med. 2008;168(5):508-13.
95. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Gulp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol. 2006;46(12):1481-6.
96. Declaración sobre la política de la EASL para la eliminación de la hepatitis C. 2019;1-6.
97. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre las hepatitis 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1> (consultat el 23 de setembre del 2020).
98. Nagaratnam N, Nagaratnam K, Cheuk G. Viral Hepatitis in the Elderly. In: Geriatric Diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1-13. Disponible a: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-32700-6_23-1
99. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. Genes Immun. 2019;20(5):436-446.
100. Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. Nat Med. 2013;19(7):837-49.
101. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol. 2018;10(2):186-212.
102. Kim CW, Chang KM. Hepatitis C virus: virology and life cycle. Clin Mol Hepatol. 2013;19(1):17-25.
103. Zeng H, Li L, Hou Z, Zhang Y, Tang Z, Liu S. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges. Int J Med Sci. 2020;17(7):892-902.
104. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud. Minist Sanidad, Serv Soc e Igual [Internet]. 2015;1-102. Disponible a: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>

105. Reid M, Price JC, Tien PC. Hepatitis C Virus Infection in the Older Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):827-838.
106. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018.
107. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, *et al.* EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.
108. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Lazarini MSK, Goncales ESL, Pedro MN, *et al.* All-oral direct antiviral treatment for hepatitis C chronic infection in a real-life cohort: The role of cirrhosis and comorbidities in treatment response. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199941.
109. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica SOVALDI. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113894001/FT_113894001.html
110. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica DAKLINZA. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114939004/FT_114939004.pdf
111. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica OLYSIO. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114924002/FT_114924002.pdf
112. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica HARVONI. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114958001/FT_114958001.pdf
113. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica VIEKIRAX. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114982001/FT_114982001.pdf
114. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica EXVIERA. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114983001/FT_114983001.pdf
115. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica ZEPATIER. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible

- a:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161119001/FT_1161119001.html
116. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica EPCLUSA. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161116001/FT_1161116001.html
 117. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica VOSEVI. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171223001/FT_1171223001.html
 118. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Maviret. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT_1171213001.html
 119. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):637-648.
 120. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Hernández I, Morillo R. Prevalencia de las potenciales interacciones medicamentosas entre los antivirales de acción directa pangénótípicos y la medicación concomitante asociada a los pacientes con infección del virus de la hepatitis C crónica en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(8):465–75.
 121. Schietroma I, Scheri GC, Pinacchio C, Stazu M, Petruzzello A, Vullo V. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: Pathogenetic Mechanisms and Impact of Direct-Acting Antivirals. *Open Virol J.* 2018;12(1):16–25.
 122. Calvaruso V, Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;S0168-8278(20)30530-4.
 123. Llerena S, Cabezas J, Iruzubieta P, Crespo J. Resistencias al virus de la hepatitis C. Implicaciones y posibilidades terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(7):484-494.
 124. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-98.

125. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-93.
126. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-88.
127. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1604-14.
128. Feld JJ, Kowdley K V., Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1594-603.
129. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V., Zeuzem S, Agarwal K, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1973-82.
130. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., Koxsal I, Ferenci P, Maieron A, *et al.* ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359-365.e1.
131. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-92.
132. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, *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-naïve patients: The COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014;384(9956):1756-65.
133. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related child's class a cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;148(4):762-70.e2; quiz e11-2.
134. Charatcharoenwitthaya P, Wongpaitoon V, Komolmit P, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Piratvisuth T, *et al.* Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A

- inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: A multicentre cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):47.
135. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-21.
 136. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, *et al.* All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61(4):1127-35.
 137. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, *et al.* Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016;63(5):1430-41.
 138. Feld JJ, Jacobson IM, Hode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for hcv genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-607.
 139. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Br N, Gane EJ, Pianko S, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.
 140. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-28.
 141. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(3):649-59.
 142. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):685-697.
 143. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, *et al.* Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;64(6):1224-31.

144. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut.* 2016 Nov;65(11):1861-1870.
145. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, *et al.* Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1131-1140.e5.
146. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, *et al.* Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol.* 2017;66(6):1138-1148.
147. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology.* 2016;64(2):405-14.
148. Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, *et al.* The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):45.
149. Omar H, El Akel W, Elbaz T, El Kassas M, Elsaheed K, El Shazly H, *et al.* Generic daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in treatment of chronic hepatitis C: real-world results from 18 378 patients in Egypt. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(3):421-431.
150. Wehmeyer MH, Ingiliz P, Christensen S, Hueppe D, Lutz T, Simon KG, *et al.* Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: Results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *J Med Virol.* 2018;90(2):304-312.
151. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA, Backus LI. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *J Hepatol.* 2019;70(1):15-23.
152. Crespo J, Calleja JL, Fernández I, Sacristan B, Ruiz-Antorán B, Ampuero J, *et al.* Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):945-949.e1.

153. Puigvehí M, De Cuenca B, Viu A, Diago M, Turnes J, Gea F, *et al.* Eight weeks of Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir in HCV genotype 1b with mild-moderate fibrosis: Results from a real-world cohort. *Liver Int.* 2019;39(1):90-97.
154. Londoño MC, Riveiro-Barciela M, Ahumada A, Muñoz-Gómez R, Roget M, Devesa-Medina MJ, *et al.* Effectiveness, safety/tolerability of OBV/PTV/r ± DSV in patients with HCV genotype 1 or 4 with/without HIV-1 co-infection, chronic kidney disease (CKD) stage IIIb-V and dialysis in Spanish clinical practice-Vie-KinD study. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221567.
155. Mariño Z, Pascasio-Acevedo JM, Gallego A, Diago M, Baliellas C, Morillas R, *et al.* High efficacy of Sofosbuvir plus Simeprevir in a large cohort of Spanish cirrhotic patients infected with genotypes 1 and 4. *Liver Int.* 2017;37(12):1823-1832.
156. Alonso S, Riveiro-Barciela M, Fernandez I, Rincón D, Real Y, Llerena S, *et al.* Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort. *J Viral Hepat.* 2017;24(4):304-311.
157. Fernandez Carrillo C, Lens S, Llop E, Manuel Pascasio J, Crespo J, Arenas J, *et al.* Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology.* 2017;65(6):1810-1822.
158. Banerjee D, Reddy KR. Review article: Safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(6):674-96.
159. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, Chennell P, Châtenet F-T, Nicolas C, *et al.* Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):269-293.
160. Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, *et al.* Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. Correction: Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190803.

161. Pecoraro V, Banzi R, Cariani E, Chester J, Villa E, D'Amico R, *et al.* New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(4):522-538.
162. University of Liverpool. [Internet]. Hep Drug Interactions. (Consultat el 23 de setembre del 2020). Disponible a: <https://www.hep-druginteractions.org>
163. Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions. *World J Gastroenterol.* 2017;23(9):1618–26.
164. Smolders EJ, Berden FAC, de Kanter CTMM, Kievit W, Drenth JPH, Burger DM. The majority of hepatitis C patients treated with direct acting antivirals are at risk for relevant drug-drug interactions. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(5):648–57.
165. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 2009;374(9696):1196-1208.
166. Lunenfeld B, Stratton P. The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(5):643-59.
167. Conti F, Vitale G, Andreone P. Treating hepatitis C in the elderly: the future is near? *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(14):2019-28.
168. Villani R, Monami M, Di Cosimo F, Fioravanti G, Mannucci E, Vendemiale G, *et al.* Direct-acting antivirals for HCV treatment in older patients: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2019;26(11):1249–56.
169. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sáez-Zafra M. Comorbidity, concomitant medication, use of resources and healthcare costs associated with chronic hepatitis C virus carriers in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(4):234-244.
170. Ippolito AM, Iacobellis A, Milella M, Conti F, Messina V, Valvano MR, *et al.* Hepatitis C Virus Clearance in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):85-91.
171. Vermehren J, Peiffer K-H, Welsch C, Grammatikos G, Welker M-W, Weiler N, *et al.* The efficacy and safety of direct acting antiviral

- treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(8):856-65.
172. Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, *et al.* Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat.* 2017;24(6):454-463.
 173. Saab S, Park SH, Mizokami M, Omata M, Mangia A, Eggleton E, *et al.* Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology.* 2016;63(4):1112-9.
 174. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Special populations: treating hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis and/or advanced renal impairment. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:19-25.
 175. Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, José Nebot-Villacampa M, Zafra-Morales R, González-Pérez Y, *et al.* Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp.* 2018;42(1):1-4.
 176. Saab S, Rheem J, Sundaram V. Hepatitis C Infection in the Elderly. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3170-80.
 177. Van Deudekom FJ, Postmus I, Van Der Ham DJ, Pothof AB, Broekhuizen K, Blauw GJ, *et al.* External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174053.
 178. European Medicines Agency. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials [Internet]. 2015. (Consultat el 23 de setembre del 2020) Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf
 179. Beers E, Egberts TCG, Leufkens HGM, Jansen PAF. The Views of Healthcare Professionals, Drug Developers and Regulators on Information about Older People Needed for Rational Drug Prescription. *PLoS One.* 2013;8(8):e72060.
 180. Lens S, Fernández I, Rodríguez-Tajes S, Hontangas V, Vergara M, Forné M, *et al.* Interferon-Free Therapy in Elderly Patients with Advanced Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1400-1409.

181. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud INFORME DE EVALUACIÓN Y LÍNEAS PRIORITARIAS DE ACTUACIÓN [Internet]. 2019. (Consultat el 23 de setembre del 2020) Disponible a: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion_E._Cronicidad_Final.pdf
182. Liao SJ, Lalic S, Sluggett JK, Cesari M, Onder G, Vetrano DL, *et al.* Medication Management in Frail Older People: Consensus Principles for Clinical Practice, Research, and Education. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;S1525-8610(20)30371-6.
183. Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schmader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(2):282-288.
184. Lattanzio F, Laino I, Pedone C, Corica F, Maltese G, Salerno G, *et al.* Geriatric conditions and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(2):96-9.
185. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-9.
186. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing.* 1992;21(4):294-300.
187. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, *et al.* The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med.* 2011;171(6):550-6.
188. McGlynn EA, Adams JL, Kramer J, Sahota AK, Silverberg MJ, Shenkman E, *et al.* Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e194765.
189. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Gulp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(12):1481-6.
190. Ornstein SM, Nietert PJ, Jenkins RG, Litvin CB. The prevalence of chronic diseases and multimorbidity in primary care practice: a PPRNet report. *J Am Board Fam Med.* 2013;26(5):518-24.

191. Villani R, Donatiello I, Barone F, Cavallone F, Fioravanti G, Di Cosimo F, *et al.* Efficacy and safety of direct-acting antivirals in elderly with chronic hepatitis C: Results from a retrospective cohort study. *J Gerontol Geriatr.* 2018;66(2):46–55.
192. Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, *et al.* Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. *J Hepatol.* 2018;68(5):940–8.
193. Cheema E, Al-Aryan A, Al-Hamid A. Medicine use and medicine-related problems in patients with liver cirrhosis: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(8):1047–58.
194. Ali S, Ali M, Paudyal V, Rasheed F, Ullah S, Haque S, *et al.* A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Clinical Pharmacy Interventions on Treatment Outcomes, Health Related Quality of Life and Medication Adherence Among Hepatitis C Patients. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2089–100.
195. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
196. Avery AJ, Ghaleb M, Barber N, Dean Franklin B, Armstrong SJ, Serumaga B, *et al.* The prevalence and nature of prescribing and monitoring errors in English general practice: a retrospective case note review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2013;63(613):e543-53.
197. Sears K, Scobie A, Mackinnon NJ. Patient-related risk factors for self-reported medication errors in hospital and community settings in 8 countries. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(2):88–93.
198. Amoros-Reboredo P, Sotoca JM, Mariño Z, Rodríguez-Tajes S, Pocurull A, Soy D, *et al.* Efficacy and safety of direct-acting antivirals in older patients with cirrhosis and high comorbidity index. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(3):389-394.
199. INFAC. Uso de medicamentos en enfermedad hepática crónica. Infac [Internet]. 2017;25(6):9. (Consultat el 23 de setembre del 2020) Disponible a:
[http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/NFAC_Medicamentos en enfermedad hepática_vol_25_6_2017_ES.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/NFAC_Medicamentos_en_enfermedad_hepatica_vol_25_6_2017_ES.pdf)

200. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, *et al.* A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):894–900.
201. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: A retrospective cohort study. *CMAJ.* 2015;187(4):E130–7.
202. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 2:5-99.
203. Davidson JRT, Feltner DE, Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry [Internet].* 2010 Mar 4 [cited 2019 Aug 7];12(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20694114>
204. Stewart C, Yrjana K, Kishor M, Soiza RL, Taylor-Rowan M, Quinn TJ, *et al.* Anticholinergic Burden Measures Predict Older People’s Physical Function and Quality of Life: A Systematic Review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(2):PCC.09r00772.
205. Amoros-Reboredo P, Soy D, Hernandez-Hernandez M, Lens S, Mestres C. Anticholinergic Burden and Safety Outcomes in Older Patients with Chronic Hepatitis C: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3776.
206. Jean-Bart E, Moutet C, Dauphinot V, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. Exposure to anticholinergic and sedative medicines as indicators of high-risk prescriptions in the elderly. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(6):1237-1247.
207. Ali S, Peterson GM, Bereznicki LR, Salahudeen MS. Association between anticholinergic drug burden and mortality in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(3):319-335.
208. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084–93.
209. Hanlon P, Quinn TJ, Gallacher KI, Myint PK, Jani BD, Nicholl BI, *et al.* Assessing risks of polypharmacy involving medications with anticholinergic properties. *Ann Fam Med.* 2020 Ma;18(2):148-155.

210. Weersink RA, Taxis K, van Puijenbroek EP, Borgsteede SD. Spontaneous adverse drug reaction reports on patients with cirrhosis: analysis of the nature, quantity and quality of the reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(5):741–3.
211. Garfinkel D, Bilek A. Inappropriate medication use and polypharmacy in older people. *BMJ.* 2020;369:m2023.

