

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC VHC WITH THERAPEUTIC FAILURE TO THE FIRST-LINE DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

Russu Irina¹, Holban Tiberiu¹, Cojocaru Stela¹, Potîng-Raşcov Valentina¹, Bîstriţchi Ina¹, Maximciuc Mirabela¹

¹Department of Infectious, Tropical Diseases and Medical Parasitology, Nicolae Testemitanu University.

Introduction. Treatment failure to the direct-acting antivirals (DAA) in VHC is associated with the development of genetic mutations. Common mutations can be characteristic for the groups of antivirals, and for the viral genotypes. The most common mutations for GT1b are A30K, L31M and Y93H. **The aim of the work.** Evaluation of the efficacy of velpaget (velpatasvir + sofosbuvir) and maviret (glecaprevir + pibrentasvir) treatment in the patients with chronic VHC who have experienced virological failure to the first-line DAA. **Materials and methods.** The study was performed on 38 patients with chronic VHC with virological failure to the first-line antiviral treatment sofosbuvir + ledipasvir or sofosbuvir + daclatasvir. Subsequently 20 patients were treated with velpaget (velpatasvir 100 mg + sofosbuvir 400 mg) for 12 weeks; 18 patients - with maviret (glecaprevir 100 mg + pibrentasvir 40 mg) for 16 weeks. **Results.** In patients with virological failure to first-line antivirals with NS5A inhibitors (ledipasvir or daclatasvir), subsequent treatment with velpaget revealed a sustained virological response (SVR) in only 65% of cases. Resistance testing for NS5A-, NS5B- and NS3-protease drugs was performed in 3 patients with virological failure to the first-line antivirals. Y93H was a common mutation for NS5A inhibitors, including velpatasvir. All patients with DAA failure afterward treated with maviret had an SVR in 100% ($p < 0.0001$) cases. **Conclusions.** Velpatasvir treatment failure in pretreated patients with DAA may be associated with common cluster mutations in NS5A inhibitors. Performing resistance testing for DAA in patients with virologic failure allows selection and optimization of subsequent treatment regimens.

Keywords: Chronic viral hepatitis C, treatment failure, velpatasvir, maviret.

TRATAMENTUL PACIENŢILOR CU HVC CRONICĂ CU EŞEC TERAPEUTIC LA ANTIVIRALELE CU ACŢIUNE DIRECTĂ DE PRIMA LINIE

Russu Irina¹, Holban Tiberiu¹, Cojocaru Stela¹, Potîng-Raşcov Valentina¹, Bîstriţchi Ina¹, Maximciuc Mirabela¹

¹Catedra de Boli infecţioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemitanu”.

Introducere. Eșecul tratamentului cu preparatele antivirale cu acțiune directă (PAAD) în HVC este asociat cu apariția mutațiilor genetice. Mutații comune pot fi caracteristice pentru grupurile de antivirale, și pentru genotipurile virale. Cele mai frecvente mutații la GT1b sunt A30K, L31M și Y93H. **Scopul lucrării.** Evaluarea eficacității tratamentului cu velpaget (velpatasvir + sofosbuvir) și maviret (glecaprevir + pibrentasvir) la pacienții cu HVC cronică care au înregistrat eșec virusologic la tratamentul cu PAAD de prima linie. **Materiale și metode.** Studiul a inclus 38 pacienți cu HVC cronică, cu eșec virusologic la tratamentul antiviral de prima linie sofosbuvir + ledipasvir sau sofosbuvir + daclatasvir. Ulterior cu velpaget (velpatasvir 100 mg + sofosbuvir 400 mg) au fost tratați 20 pacienți timp de 12 săptămâni; cu maviret (glecaprevir 100 mg + pibrentasvir 40 mg) - 18 pacienți timp de 16 săptămâni. **Rezultate.** La pacienții cu eșec virusologic la antiviralele de primă linie cu inhibitori NS5A (ledipasvir sau daclatasvir), tratamentul ulterior cu velpaget a înregistrat un răspuns virusologic susținut (RVS) în doar 65% cazuri. În 3 cazuri de eșec virusologic la PAAD de primă linie au fost efectuate testele de rezistență pentru antiviralele NS5A-, NS5B- și NS3-proteaze. Y93H a fost o mutație comună pentru inhibitorii NS5A, inclusiv pentru velpatasvir. Toți pacienții cu eșec la PAAD de primă linie tratați ulterior cu maviret (inhibitor NS3) au avut un RVS în 100% ($p < 0,0001$) cazuri. **Concluzii.** Eșecul tratamentului cu velpatasvir la pacienții pretratați cu PAAD poate fi asociat cu mutații de grup comune la inhibitorii NS5A. Efectuarea testelor de rezistență pentru PAAD la pacienții cu eșec virusologic permite selectarea și optimizarea regimurilor ulterioare de tratament.

Cuvinte cheie: hepatită virală C cronică, eșec la tratament, velpatasvir, maviret.