

EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL CU VELPATASVIR + SOFOSBUVIR ȘI GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR LA PACIENȚII CU HVC CRONICĂ

Irina RUSSU¹, Tiberiu HOLBAN¹, Mariana AVRICENCO², Mirabela MAXIMCIUC¹, Ina BÎSTRITȚHI¹, Stela COJOCARU¹, Nina TAMOJNIC¹, Valentina POTÎNG-RAȘCOV¹, Pavel MICȘANSCHI¹, Natalia Dubineanschi¹, Natalia Culiuc², Andrian Osipov²

¹Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu

² IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorba

Rezumat

Eșecul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă (DAA) este asociat cu rezistența la mutațiile VHC. Au fost găsite mutații comune pentru grupuri de medicamente și pentru genotipuri. Cele mai frecvente mutații ale GT1b sunt A30K, L31M și Y93H. Studiul a fost realizat pe un grup de 118 pacienți cu HVC cronică. Dintre aceștia, 40 erau pacienți naivi și 40 erau pacienți cu eșec virusologic la inhibitori NS5A, toți primind velpatasvir 100 mg+sofosbuvir 400 mg timp de 12 săptămâni, în timp ce alți 38 de pacienți experimentați au primit glecaprevir 100 mg+pibrentasvir 40 mg timp de 12 săptămâni. La pacienții naivi, tratați cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni, RVS a fost de 95%, iar la pacienții cu eșec virusologic la DAA, care au urmat SOF+VEL, RVS a fost semnificativ mai mic, de 70% ($P = 0,0035$). Testele de rezistență a VHC la inhibitorii NS5A, NS5B și NS3-protează au fost efectuate la 3 pacienți cu eșec virusologic la DAA de primă linie. Y93H a fost o mutație comună răspândită pentru inhibitorii NS5A, inclusiv velpatasvir. Pentru acești pacienți s-a administrat glecaprevir+pibrentasvir, la care a fost înregistrată sensibilitate. Tratamentul cu glecaprevir+pibrentasvir a înregistrat RVS la 100% pacienți ($p=0,0003$). Tratamentul cu SOF+VEL la pacienții naivi a înregistrat RVS în 95% cazuri, un rezultat semnificativ mai bun comparativ cu cei experimentați, unde RVS a fost de 70%. Eșecul tratamentului cu velpatasvir la pacienții fără RVS poate fi asociat cu mutații frecvente de grupul inhibitorilor NS5A. Tratamentul cu GLE+PIB, la pacienții experimentați a înregistrat RVS în 100% dintre cazuri.

Cuvinte-cheie: Sofosbuvir, Velpatasvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, HVC

Summary

Efficacy of antiviral treatment with Velpatasvir + Sofosbuvir and Glecaprevir + Pibrentasvir in patients with chronic VHC

Failure to treat with direct-acting antiviral drugs (DAA) is associated with resistance to HCV mutations. Common mutations have been found for groups of drugs and for genotypes. The most common mutations to GT1b are A30K, L31M, and Y93H. The study was performed in 118 patients with chronic VHC. 40 naïve and 40 patients with virologic failure to NS5A inhibitors received velpatasvir 100 mg+sofosbuvir

400 mg for 12 weeks and 38 experienced patients - glecaprevir 100 mg+pibrentasvir 40 mg for 12 weeks. In naïve patients, treated with SOF+VEL for 12 weeks, SVR was 95%, and in patients with virologic failure to DAA, who followed SOF+VEL, SVR was significantly lower - 70% ($P = 0.0035$). VHC resistance tests to NS5A, NS5B and NS3-protease inhibitors were performed in 3 patients with virologic failure to first-line DAAs. Y93H was a widespread common mutation for NS5A inhibitors, including velpatasvir. They received glecaprevir+pibrentasvir for which sensitivity was recorded. Treatment with glecaprevir+pibrentasvir recorded SVR in 100% patients ($p=0.0003$). Treatment with SOF+VEL in naïve patients recorded SVR in 95% of cases, a significantly better result compared to experienced ones - in 70%. Failure to treat velpatasvir in patients without SVR may be associated with common group mutations in NS5A inhibitors. The treatment with GLE+PIB, in the experienced patients registered SVR in 100% of cases.

Keywords: Sofosbuvir, Velpatasvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, VHC

Резюме

Эффективность противовирусного лечения Велпатасвир + Софосбувир и Глекапревир + Пибрентасвир у пациентов с хроническим ВГС

Отсутствие вирусологического ответа на лечение противовирусными препаратами прямого действия связано с устойчивостью к мутациям ВГС. Обнаружены общие мутации для групп препаратов и генотипов. Наиболее распространенными мутациями GT1b являются A30K, L31M и Y93H. Исследование проведено у 118 пациентов с хроническим ВГС. 40 ранее не получавших терапию пациентов и 40 пациентов, потерпевших вирусологическую неудачу к ингибиторам NS5A получали велпатасвир 100 мг + софосбувир 400 мг в течение 12 недель и 38 пациентов которые не получили вирусологический ответ - гекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг в течение 12 недель. У пациентов, ранее не получавших противовирусного лечения, которые принимали софосбувир + велпатасвир в течение 12 недель, устойчивый вирусологический ответ составил 95%, а у пациентов потерпевших вирусологическую неудачу, принимавших

софосбувир + велпатасвир, устойчивый вирусологический ответ был значительно ниже — 70% (P = 0,0035). Тесты на резистентность ВГС к ингибиторам протеазы NS5A, NS5B и NS3 были проведены у 3 пациентов с вирусологической неудачей противовирусной терапии первого ряда. Y93H была распространенной мутацией для ингибиторов NS5A, включая велпатасвир. Им назначили глекапревир + пибрентасвир, к которому была зарегистрирована чувствительность. Лечение глекапревиром + пибрентасвиром зафиксировало устойчивый вирусологический ответ у 100% пациентов (p=0,0003). Лечение софосбувир + велпатасвир у пациентов, ранее не получавших противовирусного лечения зарегистрировало наилучший результат по сравнению с пациентами, потерпевших вирусологическую неудачу. Отсутствие вирусологического ответа на лечение велпатасвиром может быть связано с частыми кластерными мутациями ингибиторов NS5A. Лечение глекапревиром + пибрентасвиром зафиксировало устойчивый вирусологический ответ у 100% пациентов.

Ключевые слова: Софосбувир, Велпатасвир, Глекапревир, Пибрентасвир, ВГС

Introducere

Se estimează că între 80 și 185 de milioane de oameni sunt infectați cronic cu virusul hepatitei C (HVC) în întreaga lume [1, 2, 3]. HVC cronică este o cauză majoră a apariției cirozei, a carcinomului hepatocelular și a mortalității. Eliminarea virusului hepatitei C (VHC) poate îmbunătăți considerabil rezultatele pe termen lung. Deși genotipul 1 VHC este cea mai comună tulpină a virusului, genotipurile 2-6 reprezintă cumulativ mai mult de jumătate dintre cazurile de infecție, adică aproximativ 60 de milioane de oameni [1]. Prevalența globală a acestor genotipuri a VHC variază semnificativ și se caracterizează prin rate diferențiate de progresie a bolii, risc de dezvoltarea carcinomului hepatocelular și răspuns la tratament.[2] La nivel mondial, genotipul 3 al VHC este a doua cea mai frecventă tulpină, reprezentând 30% din infecțiile cu VHC, urmată de genotipul 2 (9%), genotipul 4 (8%), genotipul 6 (5%) și genotipul 5 (1%) [1]. S-a demonstrat că schemele de preparate antivirale cu acțiune directă (DAA) recent aprobate oferă rate înalte de răspuns virusologic susținut (RVS) la pacienții infectați cu oricare dintre cele 6 genotipuri [4, 5].

Cu toate acestea, o mică proporție de pacienți nu realizează RVS cu schemele existente, în special cei care au eșuat anterior la tratamentul cu un preparat DAA, la care au apărut mutații asociate rezistenței la inhibitorii NS3/4A și NS5A de prima generație [6].

Opțiunile de tratament de linia a doua pentru acești pacienți sunt limitate. O posibilă strategie de retratare a acestor cazuri constă în combinarea a 3

DAA cu diferite mecanisme de acțiune care păstrează activitatea antivirală împotriva acestor mutații emergente. Astfel de scheme de combinație cu 3 DAA ar putea, de asemenea, să permită scurtarea duratei tratamentului la mai puțin de 12 săptămâni la pacienții naivi cu VHC și să îmbunătățească eficacitatea la pacienții cu genotip 3 și ciroză, care sunt mai dificil de tratat cu schemele de tratament actuale [7, 8, 9]. Sofosbuvir este un inhibitor NS5B analog nucleotidic al polimerazei VHC aprobat pentru tratamentul infecției cu VHC cu genotipurile 1-4, fiind recomandat în combinație cu alți agenți [10, 11]. Velpatasvir este un nou inhibitor NS5A al VHC cu eficacitate pangenetipică [12]. Combinația dintre sofosbuvir și velpatasvir a fost demonstrată în studiile clinice de fază 3 ca fiind foarte eficientă și sigură la pacienții naivi cu VHC de toate genotipurile, inclusiv la pacienții experimentați, la cei cu ciroză compensată și decompensată [13, 14].

Rezistența virală reprezintă un factor esențial în explicarea eșecului virusologic la pacienții tratați cu antivirale cu acțiune directă (DAA) pentru infecția cronică cu VHC. Cu toate acestea, importanța rezistenței virale depinde în principal de schema DAA și de genotipul VHC. Pentru tratamentul de primă linie cu glecaprevir/pibrentasvir sau velpatasvir/sofosbuvir, nu este necesară efectuarea unei analize generale a rezistenței de bază din cauza activității antivirale înalte și a barierei ridicate la rezistență. Dacă sunt disponibile, testarea rezistenței poate ajuta la optimizarea terapiei la anumite subgrupuri de pacienți cu genotip 3 și alte genotipuri rare ale VHC [15, 16]. Voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir (VOX/VEL/SOF) este prima alegere pentru tratamentul de linia a doua al pacienților în rezultatul unui eșec anterior la DAA, inclusiv glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), cu rate de eradicare virală VHC de peste 90%, indiferent de prezența mutațiilor asociate rezistenței. Cu toate acestea, în țările cu resurse limitate, numai preparatele DAA de prima generație pot fi disponibile pentru terapia de linia a doua [17, 18]. În aceste cazuri, trebuie luate în considerare mutațiile apărute în timpul terapiei antivirale inițiale, dacă sunt disponibile teste, iar tratamentul de eradicare ar trebui să includă trecerea la o nouă clasă DAA pentru a optimiza răspunsul la tratament. Pacienții cu genotipul 3 al VHC prevalează în grupul care suferă de eșec la tratamentul cu DAA. Deși datele despre terapiile de linia a treia sunt limitate, există rezultate promițătoare cu GLE/PIB plus SOF sau VOX/VEL/SOF, cu sau fără Ribavirină, timp de 12 până la 24 de săptămâni. Aceste scheme pot fi utilizate indiferent de profilul mutațiilor asociate rezistenței [19, 20, 21].

Scopul cercetării a constat în studierea eficacității tratamentului cu Sofosbuvir + Velpatasvir la pacienții naivi și experimentați și a tratamentului cu Glecaprevir + Pibrentasvir la pacienții experimentați cu hepatită virală C cronică, precum și evaluarea reacțiilor adverse ale acestora.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat pe un eșantion de 118 pacienți adulți cu HVC cronică, care au început tratamentul cu DAA în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” în perioada 2019-2021. Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu HVC cronică confirmată prin ARN-VHC pozitiv, cu gradul de fibroză F0-F3, toate genotipurile, pacienți naivi sau tratați anterior cu preparate antivirale cu eșec terapeutic. Criterii de excludere au inclus: sarcina și perioada de alăptare, coinfecția cu HIV sau HVB și HVD, ciroza hepatică, gradul de fibroză F4, carcinomul hepatocelular și alte patologii maligne. Gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin Fibroscan. Gradul de fibroză $< 12,5$ kPa. Diagnosticul de HVC cronică la pacienții studiați a fost stabilit inițial prin depistarea anti-HCV prin reacția imunoenzimatică și confirmat ulterior prin depistarea ARN-VHC. Concentrația de ARN-VHC a fost determinată prin reacția de polimerizare în lanț (PCR), în regim de timp real, cu utilizarea echipamentului Corbett Rotor-GENE Abbott 2000RT, cu un prag de depistare < 25 copii/ml la Centrul Diagnostic Republican și la SCBI „Toma Ciorbă”. Înainte de inițierea tratamentului s-a testat genotipul VHC (1a, 1b, 2, 3 și 4). Au fost colectate datele anamnestice, clinice, biochimice, serologice și testele de biologie moleculară la inițiere ale tuturor pacienților, la 12 săptămâni de începerea tratamentului și la 24 săptămâni după finalizarea tratamentului antiviral.

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în trei loturi, asigurându-se o distribuție comparabilă pe criterii de vârstă și sex.

Lotul I a inclus 40 de pacienți naivi tratați cu Velpaget (Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg), produs de GETZ PHARMA PAKISTAN (PVT) LTD. Acești pacienți au primit o pastilă administrată peroral o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Lotul II a fost format din 40 de pacienți tratați anterior cu DAA (Sofosbuvir/Ledipasvir sau Daclatasvir) cu eșec virusologic, care au urmat Velpaget (Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg), produs de GETZ PHARMA PAKISTAN (PVT) LTD. Doza administrată a fost o pastilă pe cale orală o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Lotul III, alcătuit din 38 de pacienți tratați anterior cu DAA (Sofosbuvir/Ledipasvir sau Daclatasvir) cu eșec virusologic, care au urmat Maviret (Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg), produs de AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Doza administrată a constat în 3 comprimate, luate peroral o dată pe zi, în timpul mesei, timp de 12 săptămâni.

Teste de rezistență au fost efectuate în cazul a trei pacienți care nu au obținut un răspuns virusologic susținut la 24 de săptămâni după tratament. Aceste teste au inclus secvențierea profundă a regiunilor NS3A, NS5A și NS5B ale ARN-HCV. Rezultatele secvențierii ARN-VHC au fost comparate cu secvențe din probele de referință pentru a determina prevalența mutațiilor și asocierea acestora cu rezultatele virusologice.

Pentru a asigura respectarea eticii cercetării, a fost obținut consimțământul informat scris de la toți pacienții înainte de înscrierea acestora în studiu și înainte de efectuarea oricăror proceduri de cercetare. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 75, ședința din 26.04.2017).

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, prin metode de analiză variațională, descriptivă, cu utilizarea programelor Microsoft Office EXCEL, 2010 și MEDCALC. A fost evaluată veridicitatea diferențelor dintre valorile medii aritmetice, a deviației-standard, 95% interval de încredere, compararea datelor prin aplicarea criteriului t-Student, cu determinarea coeficientului Pearson a parametrilor studiați în diferite loturi.

Rezultate

Caracteristicile inițiale ale pacienților sunt prezentate în tabelul 1. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 27 și 79 ani, cu o valoare medie de $49,9 \pm 1,2$ ani. Dintre aceștia, 62 (52,5%) au fost bărbați, în timp ce 56 (47,5%) au fost femei. Grupurile de pacienți au fost echilibrate în general, în ceea ce privește vârsta, sexul, nivelul ARN-VHC, intensitatea sindromului citolitic și gradul de fibroză hepatică. În total, din cei 118 pacienți incluși în studiu, 82 (69,5%) au fost diagnosticați cu VHC de genotip 1; 2 (1,7%) cu VHC de genotip 2; 20 (17%) cu VHC de genotip 3, 1 (0,84%) cu VHC de genotip 4 și 13 (11%) cu VHC de alte genotipuri. Trebuie de menționat că pentru genotipurile 5, 6 și 7, pentru care nu au fost disponibile teste de diagnostic, identificare precisă a genotipului a rămas nerealizată. Majoritatea pacienților cu experiență anterioară în tratament au primit anterior scheme terapeutice care conțineau DAA, Interferoni și Ribavirină.

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacienților

Caracteristica	Pacienți naivi		Pacienți experimentați	
	SOF+VEL 12 săpt. (n=40)		SOF+VEL 12 săpt. (n=40)	GLE+PIB 12 săpt. (n=38)
Vârsta, ani	49,25±1,0		50,13±1,29	50,28±1,28
Bărbați/femei, n (%)	22 (55) /18 (45)		19 (47,5)/21 (52,5)	21 (55,3)/17 (44,7)
ARN-HCV, copii/ml	6.380.000		4.825.000	4.365.000
ALT, UI/l	118,23±12,2		88,13±10,2	98,43±9,2
HCV genotip, n (%)				
1b	32 (80)		26 (65)	24 (63,2)
2	0		1 (2,5)	1 (2,6)
3	3 (7,5)		8 (20)	9 (23,7)
4	0		1 (2,5)	0
altele	5 (12,5)		4 (10)	4 (10,5)
Stadiul de fibroză				
F0-F1	20 (50)		18 (45)	16 (42)
F2	11 (27,5)		12 (30)	10 (26,3)
F3	9 (22,5)		10 (25)	12 (31,6)

SOF - sofosbuvir; VEL – velpatasvir; GLE – glecaprevir; PIB – pibrentasvir

Rezultatele obținute la sfârșitul tratamentului, atât la pacienții naivi, cât și în cazul celor experimentați, nu au înregistrat variații semnificative. În grupul de pacienți tratați cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni toți pacienții naivi (100%, 40 din 40; 95% ÎI, 91%-100%) au înregistrat RV12, iar cei experimentați în tratamente anterioare cu DAA, care au urmat aceeași schemă, au înregistrat un răspuns la tratament în 90% dintre cazuri (36 din 40, 95% ÎI, 76%-97%), ($P_{1-2} = 0,04$). (tabelul 2)

La pacienții naivi, tratați cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni, ratele RVS24 au fost de 95% (38 din 40; 95% ÎI, 83%–99%), iar la pacienții experimentați, care au urmat aceeași schemă, ratele RVS24 au fost semnificativ mai mici - 70% (28 din 40; 95% ÎI, 54%–83%), ($P_{1-2} = 0,0035$).

Schema de tratament cu GLE+PIB, fiind o schemă de linia a doua, a fost administrată doar pacienților experimentați în tratamente antivirale. Ratele de răspuns atât la sfârșitul tratamentului

Tabelul 2

Răspunsul la tratamentul antiviral la pacienții naivi și cei experimentați

Caracteristica	Pacienți naivi		Pacienți experimentați			
	SOF+VEL 12 sapt (n ₁ =40)	95%ÎI	SOF+VEL 12 sapt (n ₂ =40)	95%ÎI	GLE+PIB 12 săpt (n ₃ =38)	95%ÎI100
ARN-VHC nedetectabil						
Săptămâna 12 de tratament (RV12)	40 (100)	91-100	36 (90)*	76-97	38 (100)	91-100
24 săptămâni după tratament (RVS24)	38 (95)	83-99	28 (70)**	54-83	38 (100)***	91-100
Eșec la tratament	2 (5)	0,6-17	12 (30)	16-46	0	

* $P_{1-2} = 0.0414$; ** $P_{1-2} = 0.0035$; *** $P_{2-3} = 0.0003$; 95%ÎI – interval de încredere

(RV12), cât și la 24 de săptămâni după finalizarea tratamentului (RVS24) au fost de 100% (38 din 38; 95% ÎI, 91%-100%), ($P_{2-3} = 0,0003$).

Pacienții naivi cu genotipul 1b al VHC, care au primit SOF+VEL timp de 12 săptămâni au avut rata RVS24 de 100% (32 din 32; 95% ÎI, 89%-100%). În cazul pacienților naivi cu genotipul 3, doar 33,3% (1 din 3; 95% CI, 18%-52%) au avut un răspuns la tratament. În schimb, toți pacienții naivi cu alte genotipuri au înregistrat RVS24 în 100% dintre cazuri (5 din 5; 95% CI, 48%-100%) (tabelul 3).

București, România. Doi dintre acești pacienți au fost supuși anterior mai multor cure de tratament antiviral, inclusiv Interferoni, Ribavirină și DAA, în timp ce un alt pacient a urmat două cure de tratament cu DAA. În rezultatul secvențierii profunde (cu o limită de 1%) au fost depistate mutații în cel puțin una dintre cele trei gene țintă (NS3, NS5A și NS5B).

Unul dintre pacienții experimentați cu două scheme de DAA, având genotipul 1b cu ARN- VHC nedetectabil la sfârșitul curelor de tratament anterioare, a înregistrat un eșec virusologic la 24 săptămâni

Tabelul 3

Caracteristica RVS24 după genotipuri

Caracteristica	Pacienți naivi		Pacienți experimentați			
	SOF+VEL 12 sapt (n ₁ =40)	95% ÎI	SOF+VEL 12 sapt (n ₂ =40)	95% ÎI	GLE+PIB 12 săpt (n ₃ =38)	95% ÎI
RVS 24 pe genotipuri, total			28 (70)		38 (100)	
1b	32/32 (100)	89-100	25/26 (96,2)	80,4-99,9	24/24 (100)*	85,7-100
2	0		0/1 (0)		1/1 (100)	
3	1/3(33,3)	18-52	1/8 (12,5)	0,32-52,6	9/9 (100)**	66,4-100
4	0		0/1 (0)		0	
Alte genotipuri	5/5 (100)	47,8-100	2/4 (50)	6,76-93,24	4/4 (100)***	39,8-100

Notă. Valoarea - n (%); * $P_{2-3} = 0,22$; ** $P_{2-3} < 0,0001$; *** $P_{2-3} < 0,0001$

Pacienții cu genotipul 1b al VHC care au primit anterior DAA au răspuns cel mai bine la tratamentul de linia a doua, ratele de RVS24 fiind de 96,2% (25 din 26; 95% ÎI, 80%-100%) la cei care au urmat SOF+VEL și 100% (24 din 24; 95% ÎI, 86%-100%) la cei tratați cu GLE+PIB ($P_{2-3} = 0,22$).

Pacienții experimentați cu genotip 3 VHC care au primit tratament cu SOF+VEL au avut o rată RVS24 de 12,5% (1 din 8; 95% ÎI, 0,32%-52,6%), ceea ce reprezintă un răspuns semnificativ mai scăzut în comparație cu cei tratați cu GLE+PIB, RVS24 - 100% (9 din 9; 95% ÎI, 66%-100%) ($P_{2-3} < 0,0001$).

De asemenea, pacienții experimentați cu alte genotipuri VHC au răspuns mai slab la tratamentul cu SOF+VEL, înregistrând RVS24 în 50% cazuri (2 din 4; 95% ÎI, 6,8%-93%), în timp ce cei tratați cu GLE+PIB au avut RVS24 de 100% (4 din 4; 95% ÎI, 40%-100%) ($P_{2-3} < 0,0001$).

La trei pacienți care nu au obținut RVS24 după administrarea DAA de prima linie, au fost efectuate teste de rezistență la Laboratorul de Biologie Moleculară al Institutului de Boli Infecțioase „Matei Balș”,

după finalizarea tratamentului. Testele de rezistență au confirmat prezența mutației Y93H în grupul de preparate NS5A. La cei doi pacienți cu genotip 3, experimentați repetat cu Interferoni, Ribavirină și DAA și care au înregistrat eșec virusologic, au fost identificate mutațiile A30K, L31M și Y93H pentru grupul NS5A. Conform rezultatelor testelor de rezistență, acești pacienți au primit tratament cu GLE+PIB timp de 12 săptămâni, pentru care erau susceptibili. Toți trei au înregistrat RVS24 susținut.

2/3 din pacienții celor trei grupuri au avut cel puțin o reacție adversă pe parcursul tratamentului cu DAA (tabelul 4). Cele mai frecvente manifestări au fost cefalee, diaree, fatigabilitate, greață și stare de oboseală. Din modificările de laborator înregistrate pe parcursul tratamentului antiviral, la câte doi pacienți s-a înregistrat o creștere nesemnificativă a creatininei și a amilazei serice, iar la un pacient s-a observat o hiperglicemie până la 9 mmol/l. Toate acuzele au fost de severitate ușoară până la moderată și au fost înlăturate cu tratament simptomatic. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza acestor reacții adverse.

Reacțiile adverse la tratamentul antiviral cu DAA

Caracteristica	Pacienți naivi	Pacienți experimentați	
	SOF+VEL 12 sapt (n ₁ =40)	SOF+VEL 12 sapt (n ₂ =40)	GLE+PIB 12 săpt (n ₃ =38)
Reacții adverse, total	26 (65)	25 (62,5)	23 (60,5)
Cefalee	4 (10)	5 (12,5)	4 (10,5)
Diaree	4 (10)	4 (10)	3 (8)
Fatigabilitate	5 (12,5)	5 (12,5)	5 (13,2)
Greață	5 (12,5)	4 (10)	3 (8)
Constipații	1 (2,5)	0	0
Xerostomie	2 (5)	2 (5)	2 (5)
Dureri abdominale	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (5)
Stare de oboseală	2 (5)	2 (5)	3 (8)
Modificari de laborator			
Creatinina, > 115 mmol/l	1 (2,5)	1 (2,5)	0
Hiperglicemie, > 5,8 mcmol/l	0	0	1 (2,6)
L-amilaza sângelui, > 100	1 (2,5)	1 (2,5)	0

Discuții

Odată cu aprobarea DAA, regimurile combinate sigure și eficiente sunt acum disponibile pentru majoritatea pacienților infectați cu VHC. Ratele RVS care depășesc 90% pot fi atinse în majoritatea populațiilor de pacienți, indiferent de genotipul viral, experiența anterioară de tratament sau prezența cirozei. Deși proporția de pacienți care nu realizează RVS cu schemele DAA aprobate în prezent este mică, numărul absolut de eșecuri ale tratamentului cu DAA va crește constant odată cu rata de pacienți care intră în tratament. Prin urmare, eșecurile DAA reprezintă o necesitate medicală sporită pentru noi opțiuni de retratament [17, 18].

Studii recente au constatat că GT-3 este cel mai dificil de vindecat, dar și genotipul 1a, care prezintă rate de succes mai mici în comparație cu genotipul-1b (22). Date similare am obținut și în studiul nostru, în care pacienții, atât cei naivi, cât și cei experimentați cu GT3, au înregistrat RVS24 mai mic comparativ cu GT1 și alte genotipuri [17]. Rezistența naturală la inhibitorii NS3, NS5A și NS5B poate contribui la eșecul tratamentului. Mutația Q80K NS3-protează afectează sensibilitatea la combinațiile simeprevir + peg-interferon + ribavirină. Atinge până la 48% prevalență în genotipul-1a, dar este mai scăzută în altele. Variantele rezistente, în special în NS5A, dezvoltate la eșec, pot persista la o proporție semnificativă de pacienți, chiar și la 3 ani de la întreruperea tratamentului, făcând dificilă readministrarea aceleiași clase de DAA. Acest lucru poate deveni o problemă pentru acei pacienți care nu răspund la

schemele orale cu virusuri multirezistente. Datele recente susțin importanța investigării prelabile și a determinării exacte a schemelor de tratament în funcție de genotipul și subtipul genotipului 1 (1a/1b). Deși testarea rezistenței înainte de inițierea tratamentului nu este încă bine justificată în practica clinică pentru selectarea schemelor DAA, ea rămâne o opțiune valoroasă la retratarea pacienților care au avut eșec la DAA, pentru a lua decizii de tratament bazate pe rezultatele testelor de rezistență. În acest context, este important să se ia în considerare persistența mutațiilor pe termen lung după eșecul tratamentului [21].

Concluzii

1. Tratamentul cu SOF+VEL timp de 12 săptămâni a condus la rate ridicate de RVS24 la pacienții naivi, în 95% dintre cazuri, în timp ce la pacienții experimentați rata a fost semnificativ mai mică, de 70% (P= 0,0035).

2. Schema de tratament cu GLE+PIB, administrată pacienților experimentați, a înregistrat RVS24 la 100% din cazuri (P= 0,0003).

3. Atât pacienții naivi, cât și cei experimentați cu GT1b au răspuns semnificativ mai bine la tratamentul cu SOF+VEL, în comparație cu cei cu GT3.

4. Testarea rezistenței la pacienții care au avut eșec la DAA rămâne o opțiune valoroasă pentru a lua decizii în ceea ce privește retratarea lor, având în vedere persistența mutațiilor pe termen lung după eșec.

5. 2/3 din pacienți au avut cel puțin o reacție adversă pe parcursul tratamentului cu DAA. Cele

mai frecvente manifestări au fost cefalee, diaree, fatigabilitate, greață și stare de oboseală. Cu toate acestea, niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza acestor efecte adverse.

Declarație de conflict de interes. Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Bibliografie

- Messina, J.P., Humphreys, I., Flaxman, A. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61 (2015), pp. 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>.
- Gower, E., Estes, C., Hindman, S. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 61 (Suppl) (2014), pp. S45-S57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>.
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A.D. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57 (2013), pp. 1333-1342 <https://doi.org/10.1002/hep.26141>.
- Asselah, T., Boyer, N., Saadoun, D. et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*, 36 (Suppl 1) (2016), pp. 47-57. <https://doi.org/10.1111/liv.13027>.
- Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A. et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *Jama*, 312 (2014), pp. 631-640 <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7085>.
- Cento, S., Chevaliez, C., Perno, F. Resistance to direct-acting antiviral agents: clinical utility and significance. *Curr Opin HIV AIDS*, 10 (2015), pp. 381-389. <https://doi.org/10.1097/coh.000000000000177>.
- Ampuero, J., Romero-Gómez, M., Reddy K.R. Review article: HCV genotype 3—the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther*, 39 (2014), pp.686-698 <https://doi.org/10.1111/apt.12646>.
- Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad319>.
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
- Harvoni (ledipasvir-sofosbuvir) tablets US prescribing information Gilead Sciences, Foster City, CA (March 2015). http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf
- Lawitz, E., Freilich, B., Link, J. et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. *J Viral Hepat*, 22 (2015), pp. 1011-1109 <https://doi.org/10.1111/jvh.12435>.
- Feld, J.J., Jacobson, I.M., Hézode, C. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2599-2607 DOI: 10.1056/NEJMoa1512610.
- Foster, G.R., Afdhal, N., Roberts, S.K. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2608-2617 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1512610>.
- Kohli, A., Kattakuzhy, S., Sidharthan, S. et al. Four-week direct-acting antiviral regimens in noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: an open-label, nonrandomized trial. *Ann Intern Med*, 163 (2015), pp. 899-907. <https://doi.org/10.7326/M15-0642>.
- Taylor, J., Appleby, T., Barauskas, O. et al. P0899: Preclinical profile of the pan-genotypic HCV NS3/4A protease inhibitor GS-9857. *J Hepatol*, 62 (2015), p. S681 [http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278\(15\)31102-8](http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278(15)31102-8).
- Kirby, B., Yang, J., Yang, C. et al. P0861: Evaluation of the pan-genotypic HCV NS3/4A protease inhibitor GS-9857 in healthy volunteers *J Hepatol*, 62 (2015), p. S663 [http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278\(15\)31063-1](http://dx.doi.org/10.1016%2FS0168-8278(15)31063-1).
- Gane, E.J., Schwabe, C., Hyland, R.H. et al. Efficacy of the combination of sofosbuvir, velpatasvir, and the NS3/4A protease inhibitor GS-9857 in treatment-naïve or previously treated patients with HCV genotype 1 or 3 infections. *Gastroenterology*, 151 (2016), pp. 448-456.e1 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.021>.
- Lawitz, E., Poordad, F., Gutierrez, J.A. et al. C-Swift: grazoprevir (MK-5172) þ elbasvir (MK-8742) þ sofosbuvir in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, with and without cirrhosis, for durations of 4, 6, or 8 weeks (interim results). *Hepatology*, 60 (Suppl 1) (2014) LB-33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.038>.
- Malandris, K., Kalopitas, G., Theocharidou, E. et al. The Role of RASs /RVs in the Current Management of HCV. In: *Viruses*. 2021 Oct 18;13(10):2096. <https://doi.org/10.3390/v13102096>.
- Piekarska, A., Berkan-Kawińska, A., Deroń, Z. et al. Sofosbuvir /velpatasvir in treatment-experienced HCV-infected patients - short report. In: *Clin Exp Hepatol*. 2020 Feb 17 Feb;6(1):60-62. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.93059>.
- Baumert, T.F., Berg, T., Lim, J.K., et al. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology* 2019, 156, 431–445. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.024>.

Autor corespondent:

Irina Russu, conferențiar universitar,
Catedra de boli infecțioase, tropicale
și parazitologie medicală,
tel.: 060053414,
e-mail: irina.rusu@usmf.md.