

BULEVIRTIDE, NUOVO TRATTAMENTO PER L'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE DELTA (HDV): UN FOCUS SU DATI DI REAL LIFE

Schininà C.²; Faccendini P.¹; De Ponte C.¹; Mazzotta S.¹; Renda A.²; Chirico D.²; Ascani A.¹; Passacantilli S.¹; Rianda A.³; Taibi C.³; De Maria F.³; Caioli A.⁴; D'Offizi G.³; Biliotti E.³

¹UOC Farmacia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

²Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università La Sapienza, Roma

³UOC Malattie Infettive- Epatologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

⁴Statistico, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è stato la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento con Bulevirtide per l'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) in un *setting* assistenziale ospedaliero.

Introduzione: Il virus dell'epatite delta (HDV) è un virus difettivo che richiede la presenza del virus dell'epatite B (HBV) per completare il suo ciclo replicativo e dar luogo al virione maturo in grado di infettare gli epatociti. La coinfezione HBV/HDV causa la più grave forma di epatite virale, con maggior rischio di progressione verso la cirrosi e le sue complicanze, in particolar modo l'epatocarcinoma (HCC), rispetto all'infezione da altri virus epatici. Fino a poco tempo fa, l'unica terapia per HDV era l'uso off-label dell'interferone. Recentemente è stato approvato l'utilizzo di Bulevirtide (BLV), un nuovo farmaco che blocca l'ingresso del virus negli epatociti inibendo selettivamente il recettore del polipeptide co-trasportatore del Sodio Taurocolato (NTCP), co-trasportatore epatico dei sali biliari e recettore per ingresso di HBV/HDV (Figura 1).

Metodi: Sono stati analizzati i dati clinici e virologici di 16 soggetti con co-infezione HBV/HDV in trattamento con BLV al dosaggio di 2 mg/die somministrato per via sottocutanea da almeno 6 mesi seguiti presso la UOC di Malattie Infettive-Epatologia. La caratterizzazione clinica della popolazione studiata è stata eseguita valutando età, sesso, indice di massa corporea (BMI), lo stadio di fibrosi mediante *Fibroscan*, la presenza/assenza di HCC mediante ecografia epatica ed esami di laboratorio (AST, ALT, dosaggio acidi biliari). La caratterizzazione virologica è stata eseguita valutando i livelli di HDV-RNA (Bosphore Quantitation-Detection Kit v1). Tali parametri sono stati valutati prima dell'inizio del trattamento con BLV e dopo 6 mesi dall'inizio della terapia. I risultati sono stati espressi come mediana e range interquartile [IQR]. Le variabili quantitative sono state confrontate mediante test Mann-Whitney U test.

Risultati: La popolazione arruolata (16 soggetti) aveva un'età mediana di 50.5 [46.8-58.3] anni ed un indice di massa corporea (BMI) di 24 [23-28] kg/m², il 62.5% (10/16) era di sesso femminile ed il 50% (8/16) era affetto da cirrosi epatica. Durante i 6 mesi di trattamento con BLV si è verificata una riduzione significativa dei livelli di AST (72 [47.5-93.2] vs 34.5 [28.0-39.0] U/L, p=0.0005), ALT (86 [53.5-115.8] vs 34 [23.8 - 41.8] U/L, p=0.00003) (Grafico 1) e HDV-RNA (80.500 [5630-828000] vs 2940 [1270-43200] cp/mL, p=0.0027) (Grafico 2) al contrario i livelli di *stiffness* epatica non si sono modificati (11.3 [9.25-14.2] vs 9.9 [7.77-16.0] KPa, p=0.6) (Grafico 3). Nessuno dei soggetti ha sviluppato HCC. Non è stata osservata una correlazione significativa tra BMI e riduzione dei livelli di HDV-RNA (r=0.08, p=0.7). Si evidenzia un incremento significativo dei livelli di acidi biliari (7.05 [3.93-14.2] vs 19.8 [14.68-36.5] mmol/L, p=0.008). Questo aumento è reversibile con la sospensione del trattamento e non è stato riscontrato il prurito come effetto collaterale. Non si sono verificate interruzioni del trattamento con BLV.

Figura1: Meccanismo d'azione di Bulevirtide

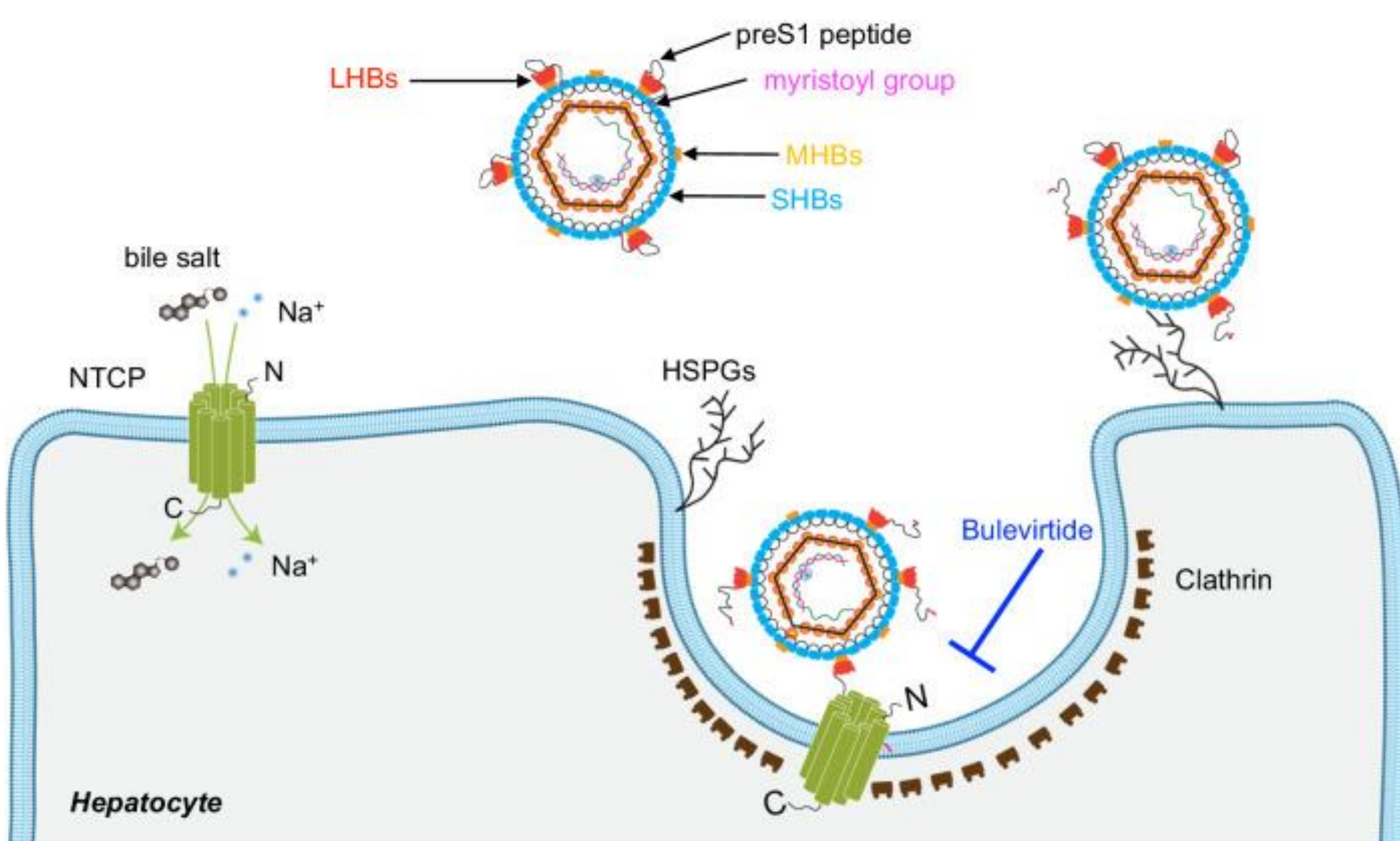


Grafico 1: ALT

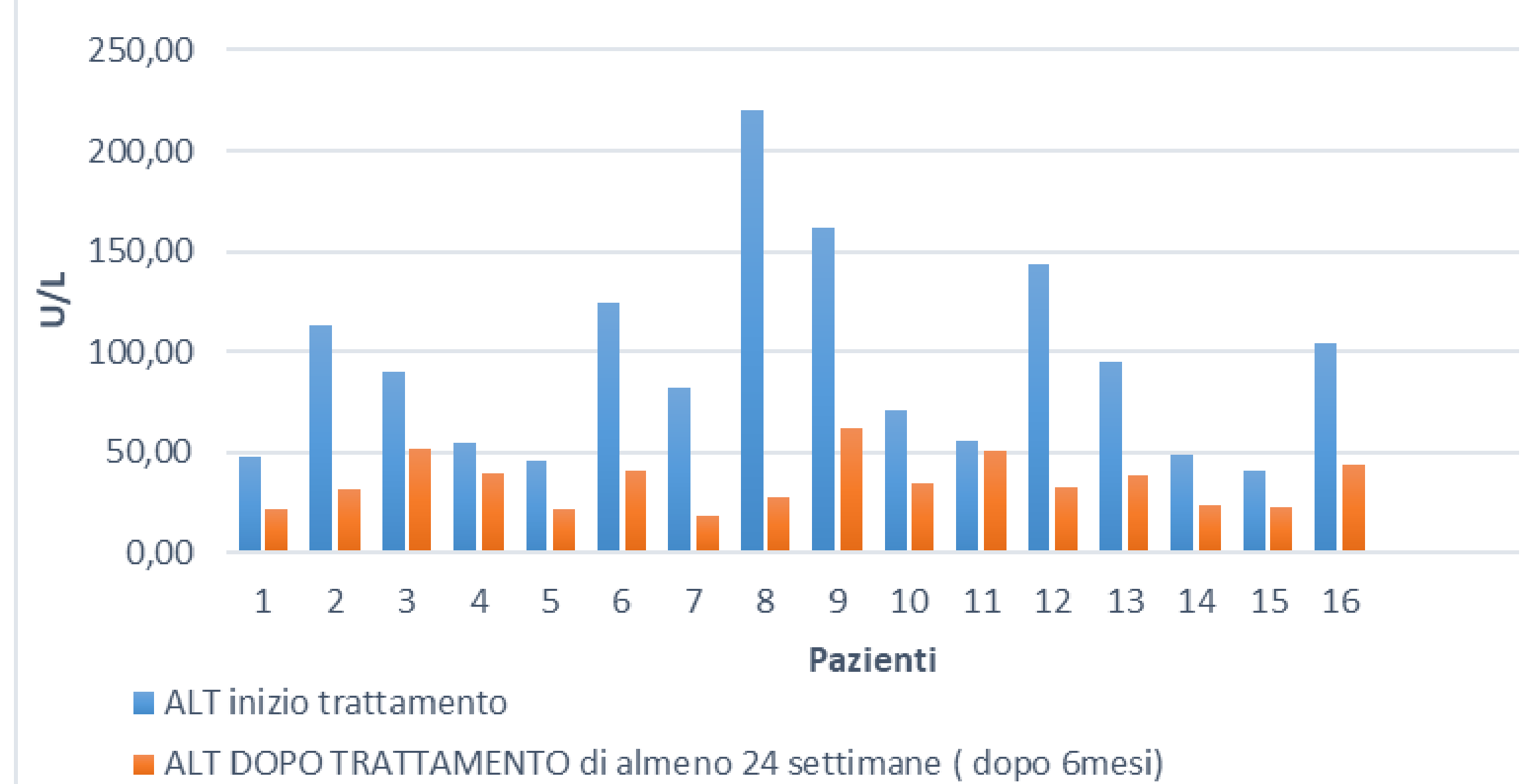


Grafico2: HDV-RNA

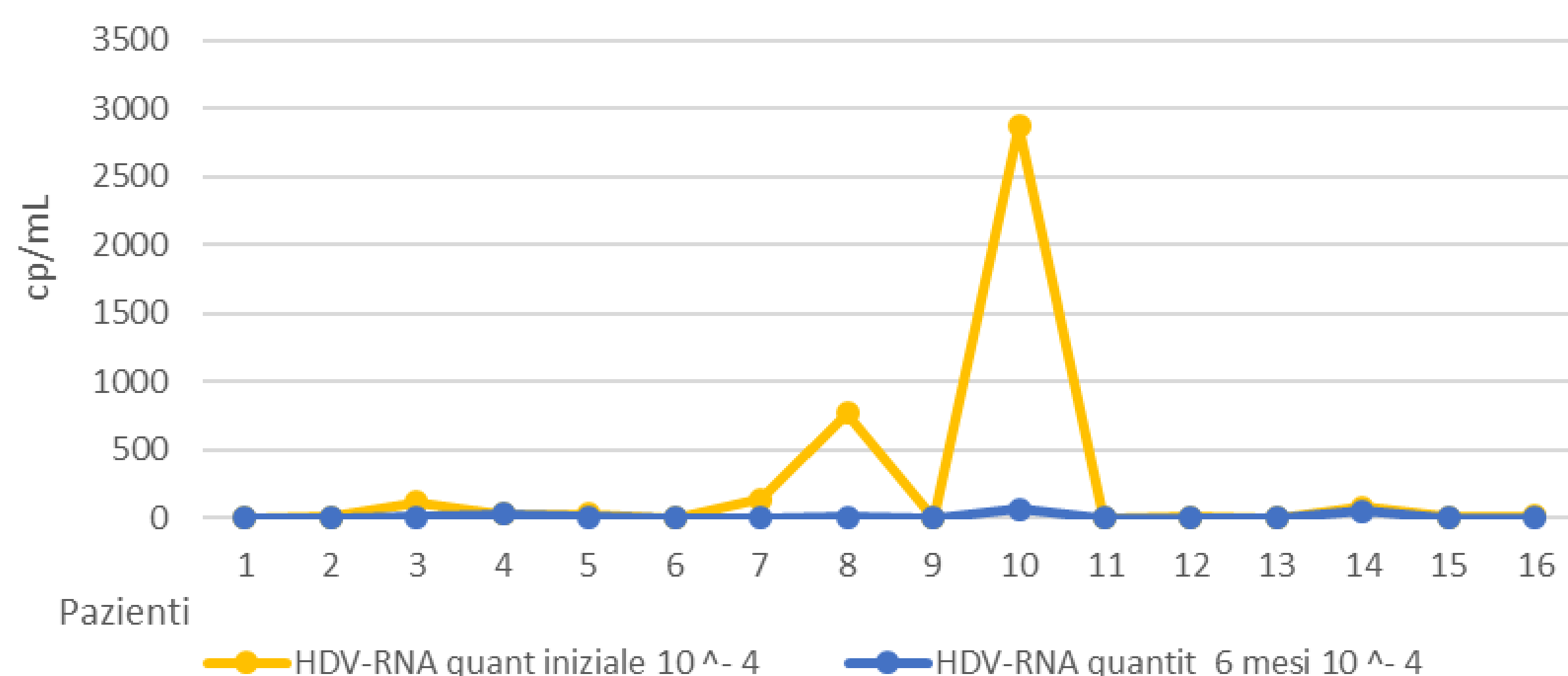
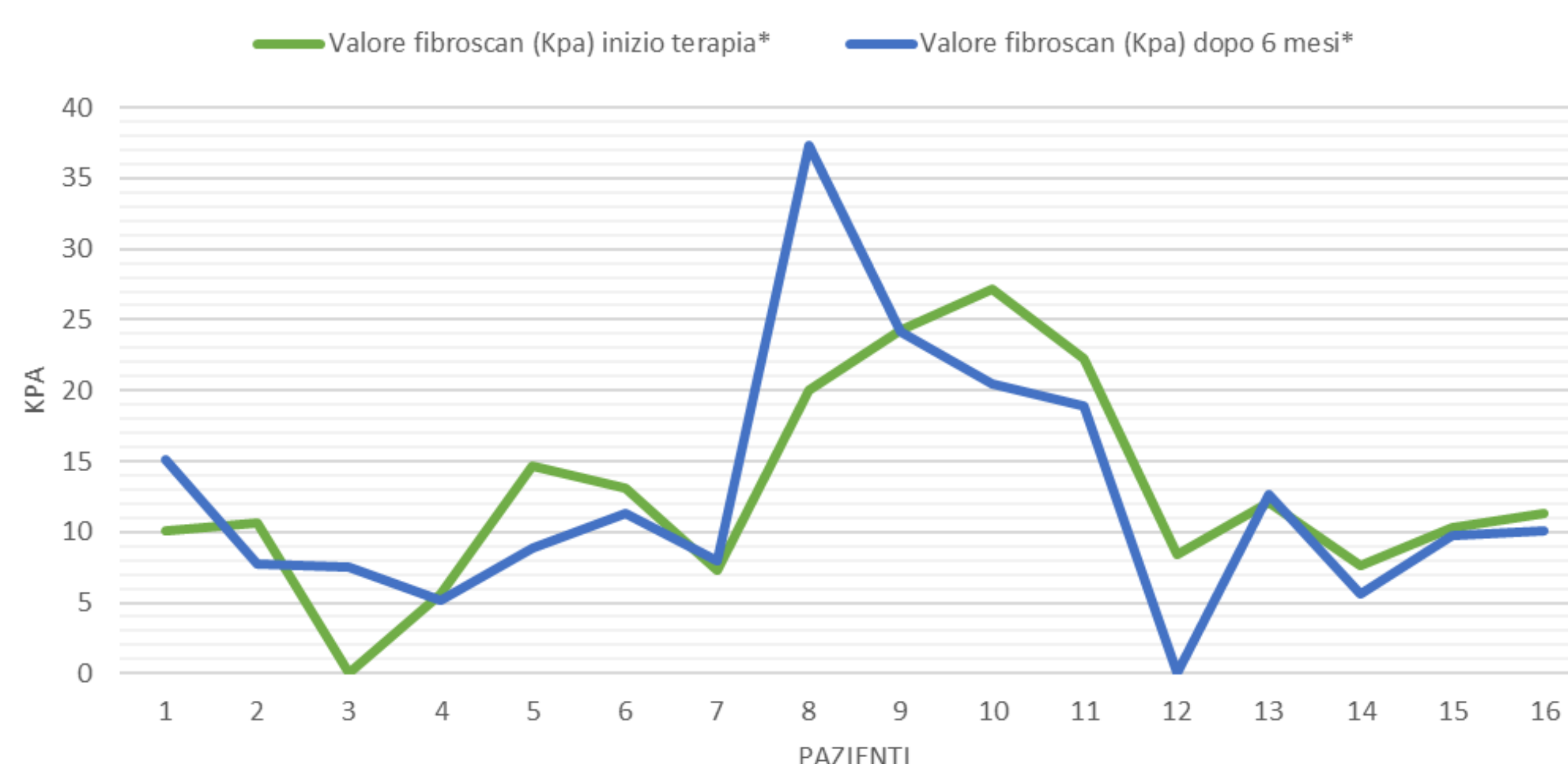


Grafico 3: Fibroscan



Discussione/Conclusioni: I soggetti si sono dimostrati complianti nonostante Bulevirtide viene somministrata ogni 24h sottocute. Bulevirtide ha un ottimo profilo di sicurezza, come unico effetto collaterale si ha un aumento degli acidi biliari che nella nostra casistica non si è associato alla comparsa di prurito. Durante i 6 mesi di osservazione si è verificata una significativa riduzione dell'attività necro-infiammatoria epatica ed una riduzione dei livelli di viremia di HDV, indicativi di un miglioramento del quadro clinico. I livelli di *stiffness* epatica sono rimasti costanti, probabilmente per la brevità del periodo di osservazione. I dati di *real-life* sono pertanto paragonabili a quelli riportati negli studi clinici presenti in letteratura per sicurezza ed efficacia.