

Adefovir dipivoxil nella terapia dell'epatite B cronica: profilo farmacologico clinico ed economico



Lorenzo Pradelli*, Mario Eandi#

ABSTRACT

Despite the fact that an effective vaccine against hepatitis B virus (HBV) has been available for over 30 years, the worldwide prevalence of this infection is still very high. Until recently, there were only two effective therapeutic options for chronic hepatitis B (CHB), interferon and lamivudine, but both are considered sub-optimal therapies, for different reasons. Adefovir dipivoxil (ADV) is the oral prodrug of adefovir, an acyclic nucleotide analogue that demonstrated virological and clinical effectiveness against HBV in experimental and real world settings. In this paper the main pharmacological and clinical evidence of ADV in CHB is reviewed. Health care economics data on the direct costs of CHB in different countries are presented and potential economical consequences of its introduction in Italy are discussed.

Keywords: chronic hepatitis B (CHB), adefovir dipivoxil (ADV), health care economics
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (4): 289-300

INTRODUZIONE

Nonostante un vaccino efficace sia disponibile da oltre 30 anni, l'impatto dell'infezione da virus dell'epatite B (HBV) sull'intera popolazione mondiale rimane ancora oggi elevato. Il numero di soggetti sierologicamente positivi a uno o più marcatori dell'HBV è stimato in oltre 2 miliardi, e di questi almeno un terzo presenta replicazione attiva del virus [1,2].

Fino a poco tempo fa, i farmaci utilizzabili con successo nella terapia dell'epatite cronica B erano due, l'interferone e la lamivudina, ma entrambi, per ragioni differenti, sono considerate terapie sub-ottimali: l'interferone risulta utile solo in gruppi selezionati di pazienti ed è scarsamente accettato per la frequente tossicità, mentre l'utilizzo della lamivudina, caratterizzata da un ottimo profilo di efficacia e tollerabilità, è limitato dalla comparsa precoce e progressiva di ceppi virali con mutazioni genetiche che conferiscono resistenza alla sua azione antivirale. La necessità di un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti con epatite B, in particolare per quelli in cui la terapia con lamivudina ha fallito, era dunque evidente ed è confermata dalla rapidità con cui le agenzie regolatorie (FDA – U.S.A.; EMEA – Unione Europea; TGA – Australia) hanno approvato l'introduzione sul mercato farmaceutico dell'adefovir dipivoxil, un analogo nucleotidico in grado di inibire efficacemente *in vitro* e *in*

vivo la replicazione dell'HBV, sia selvaggio sia lamivudino-resistente. In seguito alla recente introduzione di questo principio attivo anche nel nostro Paese, presentiamo un profilo farmacologico clinico ed economico di adefovir dipivoxil.

*Advanced Research Srl
#Farmacologia clinica,
Università di Torino

FARMACOLOGIA CLINICA

Definizione del problema

Il virus responsabile dell'epatite B è un hepadnavirus senza attività citopatica diretta. La storia naturale dell'infezione da HBV è infatti determinata dall'interazione tra la replicazione virale e risposta immune del soggetto infettato e può essere schematizzata in quattro fasi:

- fase della tolleranza immunitaria, tipica dei bambini con infezione acquisita nel periodo perinatale, si caratterizza per la presenza dell'HBeAg (antigene dell'involucro - envelope), elevati livelli di DNA virale (HBV DNA) e livelli di ALT nella norma;
- fase dell'eliminazione immunitaria, che rappresenta la seconda tappa nei bambini con infezione perinatale e la prima nei soggetti infettati nel corso dell'infanzia e dell'età adulta. Si caratterizza per la presenza di replicazione virale attiva (alti livelli di HBV DNA) e danno istologico (alti livelli di ALT).

Nella variante "classica", determinata dal virus selvaggio, i pazienti presentano positività per l'HBeAg; in Italia e in altre zone dell'area mediterranea e del continente asiatico, tuttavia, la forma di epatite cronica B più frequente (circa l'80% dei casi nel nostro Paese) è determinata da un ceppo virale che presenta una mutazione nella regione genica pre-core che causa l'incapacità di sintesi dell'HBeAg. Le epatiti candidate alla terapia antivirale sono in questa fase;

- fase residuale, successiva al passaggio, spontaneo (tasso annuale spontaneo del 5-15%) o indotto dalla terapia, dalla replicazione attiva allo stato di quiescenza del virus. Si caratterizza per la marcata riduzione degli indici di replicazione (DNA virale), di danno epatocellulare (ALT) e per la sierconversione HBeAg (scomparsa dell'antigene e comparsa dell'anticorpo HBeAb) nelle forme HBeAg-positive. I pazienti in questa fase sono "portatori inattivi" dell'HBV;
- fase risolutiva, caratterizzata dalla scomparsa dal siero dell'antigene di superficie (HBsAg) e dalla comparsa del corrispondente anticorpo. Si tratta di un evento piuttosto raro sia nel corso dell'evoluzione naturale dell'infezione, sia nei pazienti trattati.

Oltre alla presenza/assenza dell'antigene dell'envelope, le forme HBeAg-negative si differenziano da quelle HBeAg-positive per l'età media più avanzata dei pazienti, per livelli inferiori di HBV DNA e per la minor tendenza alla remissione, sia spontanea sia indotta dalla terapia. Entrambe le forme possono manifestarsi con una ampia gamma di gravità, dalla malattia stabile e asintomatica a forme gravi e rapidamente progressive. Il mantenimento della replicazione virale è considerato il maggior fattore determinante la progressione del danno parenchimale, a sua volta responsabile delle manifestazioni cliniche delle fasi avanzate o complicate dell'infezione, come l'insufficienza epatica, la cirrosi e il carcinoma epatocellulare. Coerentemente, l'obiettivo primario della terapia dell'epatite cronica è l'inibizione della replicazione virale. Le strategie terapeutiche in grado di ottenere questo risultato sfruttano due approcci distinti: il primo si basa sulla stimolazione dell'immunità naturale dell'ospite e viene attuato con la somministrazione di interferone; il secondo si avvale della somministrazione di molecole ad attività antivirale diretta. Prima dell'introduzione dell'adefovir, l'unica molecola di questa classe era la lamivudina, un analogo nucleosidico dall'ottima tollerabilità ed efficacia a breve termine contro HBV. L'efficacia a lungo termine della lamivudina, tuttavia, è compromessa dalla rapida e progressiva comparsa di ceppi virali resistenti che sostituiscono il ceppo selvaggio,

a un tasso annuale di circa il 15-20%, fino ad arrivare al 70-90% di pazienti resistenti dopo 4 anni di terapia [3-5].

Attualmente, in assenza di alternative, la terapia con lamivudina viene proseguita anche dopo la comparsa dei ceppi resistenti, che pur possedendo un'attività replicativa inferiore al ceppo originario causano una ripresa dell'attività necroinfiammatoria e del danno parenchimale in pazienti precedentemente sotto controllo. L'interruzione della somministrazione di lamivudina è infatti risultata associata a riacutizzazioni dell'epatite (*flare*) e ritorno del ceppo selvaggio, che presumibilmente coesiste con il ceppo mutato, ma rimane soppresso fintanto che viene mantenuta la terapia antivirale [6,7].

Farmacocinetica e farmacodinamica

Adefovir dipivoxil è un pro-farmaco che viene rapidamente convertito ad adefovir a livello della mucosa intestinale, con una biodisponibilità relativa del 59%. Una volta assorbito, adefovir si distribuisce in un volume apparente di 400 mL/Kg di peso corporeo, raggiungendo concentrazioni di picco medie di 18 ng/mL dopo una mediana di 1,75 ore in seguito all'assunzione di 10 mg di adefovir dipivoxil [8]. Adefovir non va incontro a degradazione metabolica e viene escreto immodificato per via renale, con un'emivita di eliminazione di circa 7,5 ore. L'emivita plasmatica, tuttavia, non riflette la durata dell'effetto clinico, poiché l'emivita intracellulare del metabolita attivo difosforilato è di 16-18 ore, sufficienti a consentire la monosomministrazione giornaliera. Una volta incorporato nella cellula, adefovir viene fosforilato da chinasi cellulari, con formazione del composto attivo, adefovir difosfato. Adefovir difosfato inibisce l'azione della DNA-polimerasi virale (trascrittasi inversa) competendo con il substrato naturale, deossadenosina trifosfato, e determinando l'interruzione della catena di DNA virale nascente una volta incorporato [9,10].

La costante di inibizione (K_i) dell'adefovir difosfato sul DNA di HBV è risultata di 0,1 μ M, circa 10 volte inferiore alle concentrazioni necessarie ad inibire le DNA polimerasi umane; in cellule di epatoma umano transfettate con HBV, la concentrazione di adefovir necessaria ad inibire il 50% della sintesi di DNA virale è risultata compresa tra 0,2 e 2,5 μ M/L [8].

Efficacia clinica nell'epatite B cronica

Studi clinici controllati - Pazienti non precedentemente trattati (treatment-naïve)

I primi studi clinici di fase III per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di adefovir dipivoxil nel trattamento di pazienti treatment-naïve con epatite cronica da HBV sono stati controllati versus placebo, invece che contro

lamivudina, perché anche questa molecola era ancora in fase sperimentale al momento del disegno e dell'avvio di questi studi.

Marcellin et al. hanno reclutato 515 pazienti di entrambi i sessi e di età compresa tra i 15 e i 65 anni, affetti da epatite cronica B, definita dalla presenza di HBsAg da almeno 6 mesi, livelli sierici di HBV DNA di almeno 10^6 copie/mL e concentrazioni di ALT tra 1,2 e 10 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento (ULN) e positivi per HBeAg in uno studio multicentrico, randomizzato e controllato versus placebo della durata di 48 settimane. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi di trattamento, di cui uno ha ricevuto placebo e gli altri adefovir dipivoxil, alla dose di 10mg e 30 mg/die, rispettivamente. Le analisi principali sono state condotte sul confronto tra il gruppo placebo e quello che ha ricevuto 10 mg/die di adefovir. Endpoint primario utilizzato per la valutazione di efficacia è stato il miglioramento istologico, definito come la riduzione di almeno 2 punti nello score necroinfiammatorio di Knodell, senza contemporaneo incremento dello score relativo alla fibrosi, dopo 48 settimane di terapia. Come endpoint di efficacia secondari sono stati valutati l'evoluzione della concentrazione sierica di HBV DNA, la quota di pazienti con livelli di HBV DNA inferiori alla soglia di rilevazione, l'effetto del trattamento sulle concentrazioni di ALT e la proporzione di pazienti con perdita dell'HBeAg o sieroconversione HBeAg (perdita dell'antigene e comparsa dell'anticorpo).

Al termine delle 48 settimane di studio, il miglioramento istologico era presente nel 53 e nel 59% dei pazienti trattati con adefovir dipivoxil 10 e 30 mg/die, rispettivamente, rispetto al 25% dei pazienti nel gruppo placebo ($p < 0,001$ per entrambi i confronti). Di converso, la quota di soggetti che ha presentato un peggioramento dello score necroinfiammatorio di Knodell al termine delle 48 settimane è stata significativamente superiore nel gruppo placebo (34%) che nei gruppi in trattamento attivo (13% e 10%, $p < 0,001$ per entrambi i confronti). La risposta virologica ai trattamenti è risultata paragonabile a quella istologica: nei gruppi trattati con adefovir dipivoxil 10 e 30 mg/die la riduzione media della carica virale è stata di 3,52 e 4,76 \log_{10} copie/mL, rispettivamente, a fronte di un decremento di 0,55 \log_{10} copie/mL nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Nessun paziente nel gruppo placebo ha ottenuto la riduzione della carica virale al di sotto della soglia di rilevazione, mentre ciò è avvenuto nel 21 e nel 39% dei pazienti dei gruppi adefovir 10 e 30 mg/die, rispettivamente. La perdita di HBeAg si è osservata nel 24% dei pazienti trattati con adefovir 10 mg/die, nel 27% di quelli trattati con adefovir 30 mg/die e nell'11% nel gruppo placebo; la sieroconversione HBeAg è stata ottenuta nel 12, 14 e 6% dei pazienti

adefovir 10, 30 mg/die e placebo, rispettivamente. Non è stata osservata alcuna mutazione genetica che conferisse resistenza all'azione antivirale dell'adefovir per l'intera durata del ciclo terapeutico. Il profilo di tollerabilità dell'adefovir, ai due livelli dose, è risultato analogo a quello del placebo, con l'eccezione di una maggior tendenza all'aumento dei valori di creatinina sierica nel gruppo che ha ricevuto 30mg/die di adefovir dipivoxil [11].

Al termine delle 48 settimane di studio, i pazienti sono stati riassegnati a due gruppi di trattamento, 10mg/die di adefovir o placebo, secondo lo schema seguente: i pazienti precedentemente assegnati al placebo hanno tutti ricevuto 10 mg/die di adefovir, i pazienti precedentemente trattati con 30 mg/die di adefovir hanno tutti ricevuto placebo, mentre quelli nel gruppo adefovir 10 mg/die originale sono stati casualmente suddivisi nei due gruppi. A causa di un errore nell'assegnazione in cieco del farmaco in studio, tuttavia, lo studio è stato interrotto prematuramente e ai pazienti è stato proposto di proseguire la terapia con 10 mg/die di adefovir, con disegno sperimentale in aperto. I risultati ottenuti su 65 pazienti che con questa seconda fase hanno raggiunto la settimana 144 dello studio sono stati presentati al congresso dell'European Association for the Study of Liver (EASL), tenutosi a Parigi nell'aprile del 2005, e hanno dimostrato che il beneficio clinico di adefovir nella terapia dell'epatite cronica B aumenta con l'aumentare della durata del trattamento, con incremento delle percentuali di pazienti con livelli non rilevabili di HBV DNA, normalizzazione biochimica e perdita/sieroconversione HBeAg (Figura 1) [12].

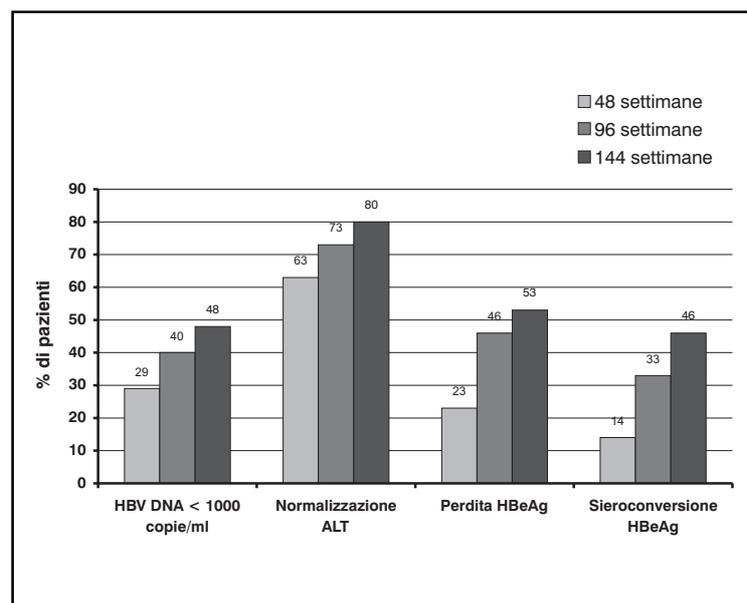


Figura 1

Efficacia progressiva di adefovir nello studio di Marcellin et al.

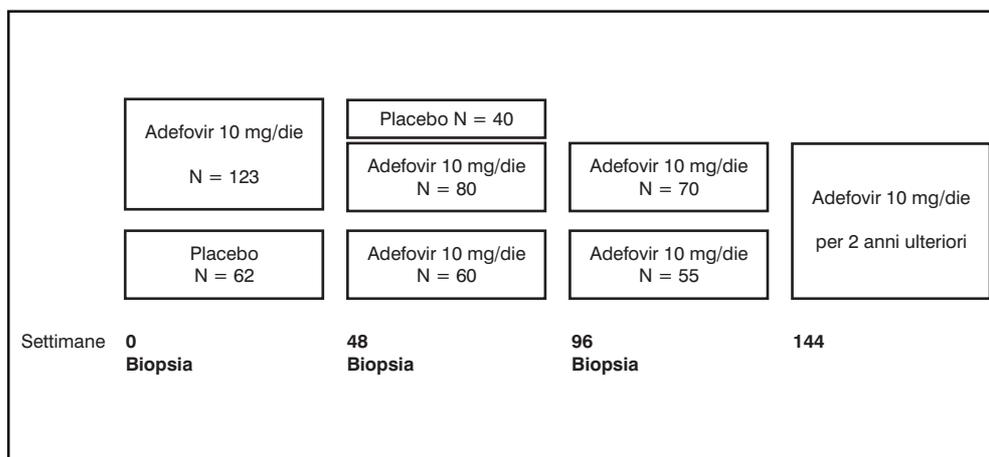


Figura 2
Patient flow dello studio su epatite cronica B HBeAg-negativa

Dei 65 pazienti, trattati per una mediana per 135 settimane (range di esposizione al farmaco 88-179 settimane), 2 (3%) hanno presentato resistenza al trattamento in seguito alla comparsa di ceppi virali con due distinte mutazioni geniche in grado di determinare una sostanziale riduzione della sensibilità all'adefovir.

In caso di sierconversione HBeAg confermata, il trattamento con adefovir è stato sospeso e i pazienti sono stati seguiti per verificare la durata della risposta virologica nel tempo: dopo una mediana di 55 settimane (range 5-114) senza terapia antivirale, il 91% dei pazienti con sierconversione documentata continuava a presentare positività per l'anticorpo anti-HBeAg e negatività per l'antigene. Il profilo di tollerabilità del farmaco dopo 144 settimane è risultato paragonabile a quello registrato dopo il primo anno di terapia.

L'efficacia dell'adefovir dipivoxil alla dose di 10 mg/die nella terapia dell'epatite B HBeAg-negativa è stata valutata in uno studio randomizzato e controllato versus placebo dal disegno sperimentale simile al precedente (Figura 2) [13].

Le analisi principali sono state condotte, come nello studio precedente, sui primi 48 mesi di terapia e adottando come endpoint primario di efficacia la percentuale di pazienti con miglioramento istologico, sempre definito come riduzione di almeno 2 punti dello score necroinfiammatorio di Knodell senza contemporaneo incremento dello score relativo alla fibrosi. Dopo 48 settimane di terapia con adefovir, il 64% dei pazienti ha raggiunto l'endpoint primario, mentre nel gruppo placebo il miglioramento istologico è risultato apparente nel 33%; la riduzione mediana della carica virale è stata di 3,91 vs. 1,35 log₁₀ copie/mL; la proporzione di pazienti con carica virale inferiore alla soglia di rilevazione (1000 copie/mL) è stata del 51% vs. 0%, e il 72% dei pazienti trattati vs. il 29% del gruppo placebo ha ottenuto la normalizzazione dei livelli sierici di ALT (p<0,001 per tutti i confronti). Anche in questi pazienti, non si è osservata la comparsa di mutazioni geniche di HBV in grado di conferire resistenza all'adefovir e il profilo di tollerabilità è risultato simile a quello del placebo.

I risultati ottenuti alla settimana 192 (4 anni), gli ultimi a essere stati resi pubblici, indicano che anche nell'epatite HBeAg-negativa la prosecuzione del trattamento incrementa il beneficio clinico, come indicato dal progressivo aumento della quota di pazienti con normalizzazione delle concentrazioni sieriche di ALT (Figura 3).

La lunga durata del trattamento con adefovir nei pazienti HBeAg-negativi di questo studio è risultata associata allo sviluppo di resistenze alla sua azione antivirale: l'incidenza cumulativa di pazienti resistenti è stata dello 0%, 3%, 11% e 18% dopo 48, 96, 144 e 192 settimane, rispettivamente [14].

Studi clinici controllati - Pazienti con HBV resistente alla lamivudina

Adefovir è stato valutato nella terapia delle epatiti croniche sostenute da HBV

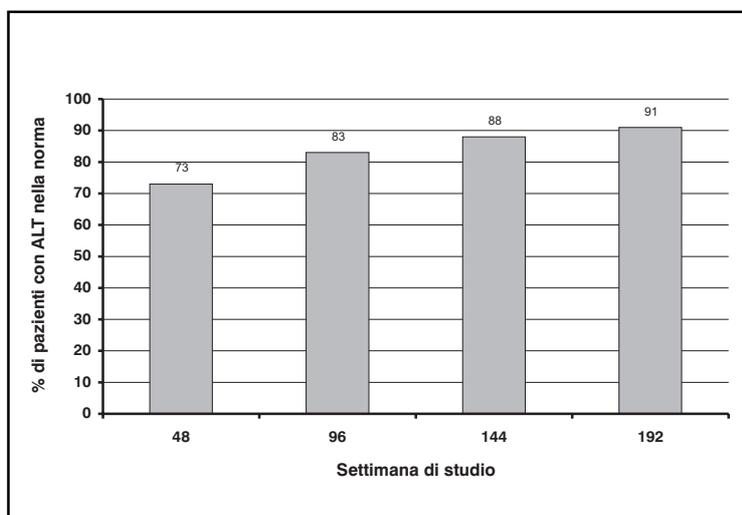


Figura 3
Progressivo aumento dei pazienti con epatite HBeAg-negativa con valori biochimici nella norma [14]

lamivudino-resistenti sia in monoterapia, sia in combinazione con lamivudina, mantenuta nonostante la comparsa dei ceppi mutanti, in accordo alla pratica clinica attualmente più diffusa, come discusso più sopra.

Perrillo e coll. hanno reclutato pazienti di entrambi i sessi che ricevevano lamivudina da almeno 6 mesi, con presenza confermata di mutanti resistenti a una concentrazione sierica di almeno 10^6 copie/mL e livelli di ALT $> 1,3$ ULN in almeno due occasioni durante i sei mesi precedenti l'arruolamento. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla gravità dell'epatopatia: quelli con malattia compensata e positività per HBeAg sono stati assegnati al gruppo A, ulteriormente suddiviso in un gruppo di trattamento e uno di controllo, mentre i pazienti con malattia scompensata (bilirubinemia ≥ 2 ULN e/o PT allungato di almeno 3 secondi e/o albuminemia < 32 g/L e/o pregressa ascite, emorragia da rottura di varice gastro-esofagea o encefalopatia epatica) sono stati assegnati al gruppo B, che è stato studiato con un disegno sperimentale in aperto.

Tutti i pazienti hanno continuato a ricevere lamivudina 100 mg/die; ai pazienti del gruppo B e a quelli randomizzati al sottogruppo di trattamento nell'ambito del gruppo A è stato aggiunto adefovir 10 mg/die per 52 settimane, mentre il sottogruppo di controllo nel gruppo A ha un placebo.

Nell'85% (39 su 46) dei pazienti con epatite cronica resistente alla lamivudina ed epatopatia compensata (gruppo A) l'aggiunta di adefovir 10 mg/die alla terapia con lamivudina ha determinato una risposta virologica, definita come una concentrazione sierica di HBV DNA ridotta di almeno $2 \log_{10}$ copie/mL o ≤ 10 copie/mL alle misurazioni effettuate alle settimane 48 e 52, contro l'11% (5 su 46) dei pazienti che hanno ricevuto lamivudina e placebo ($p < 0,001$). La variazione mediana dei valori di HBV DNA è stata di $-4,6 \log_{10}$ copie/mL e $+0,3 \log_{10}$ copie/mL nel sottogruppo che ha ricevuto adefovir e placebo, rispettivamente. La risposta biochimica, definita come normalizzazione delle concentrazioni di ALT sia alla settimana 48 sia alla settimana 52, è stata registrata nel 31% dei pazienti in terapia combinata, contro il 6% di quelli cui veniva somministrata lamivudina e placebo, la perdita di HBeAg nel 15% contro il 2% e la sieroconversione HBeAg nel 8% vs 2%. Nei pazienti con malattia scompensata (gruppo B), la risposta virologica è stata osservata nel 92% dei pazienti, con una riduzione mediana di HBV DNA di $4,6 \log_{10}$ copie/mL e la normalizzazione delle concentrazioni di ALT nel 53% dei casi. [15]

I risultati di questo studio mettono in evidenza che l'aggiunta di adefovir alla terapia con lamivudina è un mezzo efficace e sicuro di soppressione della replicazione dell'HBV lamivudino-resistente in pazienti con

epatopatia compensata e scompensata, ma l'assenza di un gruppo di pazienti in monoterapia con adefovir non permette di valutare gli eventuali vantaggi della terapia combinata rispetto all'adefovir dipivoxil da solo. Questo problema è stato affrontato da Peters e coll. in uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco, condotto su 59 pazienti con epatite cronica B HBeAg-positiva sostenuta da virus lamivudino-resistenti, come confermato dall'analisi genotipica della polimerasi virale e dalla presenza di $\geq 6 \log_{10}$ copie/mL nonostante la prosecuzione della terapia con lamivudina. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi di trattamento: un gruppo in monoterapia con adefovir dipivoxil 10 mg/die, uno in monoterapia con lamivudina 100 mg/die e l'ultimo che ha ricevuto entrambi i farmaci in combinazione. In seguito all'introduzione di adefovir, da solo o in combinazione con lamivudina, entrambi i gruppi hanno manifestato una rapida risposta al trattamento, con riduzioni delle concentrazioni sieriche di HBV DNA di circa $2 \log_{10}$ copie/mL alla settimana 4, circa $3 \log_{10}$ copie/mL alla settimana 16 e circa $4 \log_{10}$ copie/mL alla settimana 48, mentre nessuna riduzione significativa è stata osservata nel gruppo in monoterapia con lamivudina. La soppressione dell'attività replicativa con adefovir è risultata simile in monoterapia e in combinazione con lamivudina, suggerendo che quest'ultima conferisca un ridotto beneficio clinico dopo la comparsa di ceppi mutati. [16] Questo risultato è in accordo con quelli presentati da Liaw et al. che hanno monitorato e confrontato il decorso clinico di 66 pazienti con HBV lamivudino-resistente che hanno proseguito la terapia con quello di altri 68 pazienti che l'hanno interrotta. In un periodo di 12 mesi, flare e decompensazioni epatiche sono avvenute in 67 e 11%, rispettivamente, dei pazienti che hanno proseguito la terapia, e

Eventi	Terapia con lamivudina	
	Continuata (n = 66)	Interrotta (n = 68)
ALT > 5ULN	44 (67)	37 (54)
ALT > 10ULN	26 (39)	23 (34)
ALT > 1000 U/l	7 (11)	6 (9)
Bilirubina > 2 mg/dl	9 (14)	8 (12)
Decompensazioni	7 (11)	5 (7)
Sieroconversioni HBeAg	11/57 (19)	15/43 (35)

Tabella I

Eventi epatici nello studio di Liaw et al. [6]

Risultati espressi come n (%)

Parametro d'efficacia	Pre-trapianto	Post-trapianto
N	128	196
DAVG ₄₈ mediana (log ₁₀ copie/mL) ^a	- 3,4	- 3,3
Δ mediano HBV DNA rispetto al basale (log ₁₀ copie/mL)	- 4,1	- 4,3
HBV DNA < 400 copie/mL	81%	34%
ALT normalizzato ^b	76%	49%
CPT ^c stabile o migliorato	92% ^d	96%

Tabella II

Principali parametri di efficacia nello studio di Schiff et al.

^a Media ponderata per il tempo della variazione della carica virale dal basale alla settimana 48

^b Il denominatore è rappresentato dai pazienti con ALT fuori norma al basale

^c Punteggio di Child-Pugh-Turcotte

^d Dati alla settimana 24

in 54 e 7% dei pazienti che l'hanno interrotta. Il tasso di sieroconversione HBeAg è stato del 19% con lamivudina e del 35% senza. Dopo 12 mesi, le concentrazioni sieriche di HBV DNA sono aumentate nel 73% dei pazienti che hanno continuato lamivudina, con un incremento significativo del valore mediano rispetto al basale; tra i pazienti che hanno interrotto la terapia, i valori di HBV DNA sono aumentati nel 33% dei casi e diminuiti nel 50%, con una riduzione del valore mediano rispetto al basale. I principali eventi epatici registrati nei due gruppi sono riassunti in Tabella I. [6]

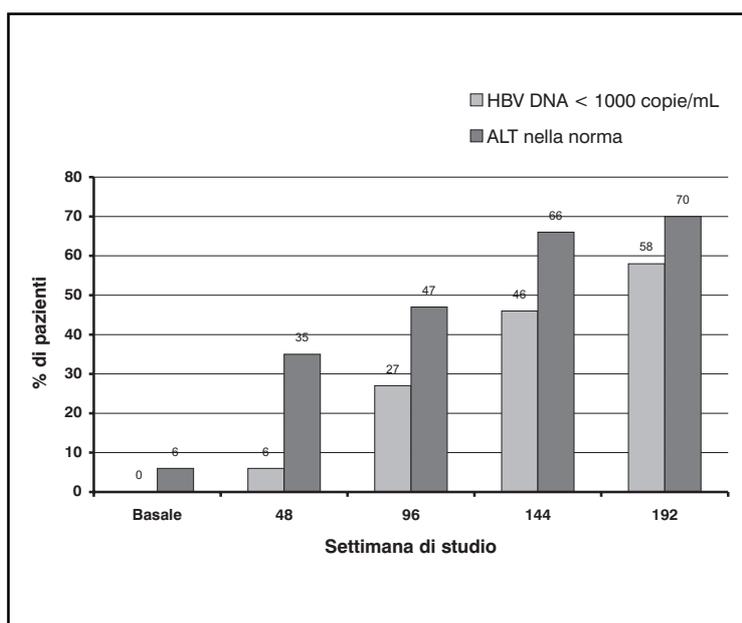


Figura 4

Risposte virologiche e biochimiche nello studio di Benhamou et al.

Studi clinici in aperto - Pazienti con HBV resistente alla lamivudina

Adefovir dipivoxil è stato valutato da Schiff et al. nella terapia dell'epatite B lamivudino-resistente in candidati al trapianto e in pazienti trapiantati con recidiva, due situazioni particolarmente a rischio in quanto la presenza di elevate concentrazioni di HBV DNA è associata a un aumento del rischio di recidiva post-trapianto, a sua volta associata ad aumento del rischio di fallimento dell'impianto e morte entro il primo anno dall'operazione.

359 pazienti (128 pre-trapianto – pre-LT – e 196 post-trapianto – post-LT) sono stati arruolati uno studio multicentrico, internazionale, in aperto, e trattati con adefovir dipivoxil 10 mg/die (Tabella II). Tra i pazienti con 48 settimane di trattamento, l'81% della coorte pre-LT e il 34% di quella post-LT hanno raggiunto concentrazioni di HBV DNA inferiori alla soglia di rilevazione (400 copie/mL), con riduzioni mediane di 4,1 e 4,3 log₁₀ copie/mL, rispettivamente. Le concentrazioni sieriche di ALT, albumina, bilirubina e il tempo di protrombina sono risultati normalizzati nel 76%, 81%, 50% e 83% dei pazienti pre-LT e nel 49%, 76%, 75% e 20% di quelli post-LT. La sopravvivenza ad un anno è stata dell'84% nei pre-T e del 93% nei post-T; il punteggio di Child-Pugh-Turcotte è rimasto stabile o è migliorato in oltre il 90% dei pazienti di entrambe le coorti. Nessuna mutazione genica in grado di conferire resistenza all'adefovir è stata identificata in questi pazienti [17].

Benhamou et al. hanno condotto uno studio pilota in aperto su 35 pazienti HIV-positivi con epatite cronica B lamivudino-resistente, cui è stato somministrato adefovir 10 mg/die per 4 anni. Tutti i pazienti erano già in trattamento con lamivudina 150 mg bid come parte della terapia anti-HIV combinata e tale regime è stato mantenuto per l'intera durata dello studio. All'arruolamento, la concentrazione mediana di HBV DNA era 9,76 log₁₀ copie/mL, ALT 81 U/L, il 94% dei pazienti era HBeAg-positivo e il 22% presentava cirrosi. Dopo l'introduzione di adefovir, le concentrazioni mediane di HBV DNA sono diminuite rapidamente e progressivamente nel corso della durata dello studio: - 4,7 log₁₀, - 5,5 log₁₀, - 5,9 e - 6,2 copie/mL dopo 48, 96, 144 e 192 settimane, rispettivamente. La riduzione della replicazione virale si è riflessa sui parametri biochimici: dopo un transitorio aumento delle concentrazioni di ALT nelle prime 12 settimane dello studio, queste sono scese in maniera costante per il rimanente periodo, con normalizzazione dei valori nel 70% dei soggetti alla settimana 192 (Figura 4).

Al termine delle 192 settimane di studio, il 50% dei pazienti mostrava un miglioramento della fibrosi (METAVIR score) e solo l'8% un peggioramento; in 3 pazienti è scomparso

HBeAg e in 2 di questi si è avuta sierconversione HBeAg; la sospensione di lamivudina in 3 pazienti non ha avuto impatto sui valori di HBV DNA e ALT; infine, non si sono osservate modificazioni significative dei valori di HIV RNA né della conta dei leucociti CD4. Non sono state rilevate mutazioni dei genomi virali HIV e HBV in grado di conferire resistenza all'adefovir. La tollerabilità del trattamento è stata ottima in questi pazienti: nessuna evidenza di nefrotossicità da adefovir nel corso delle 192 settimane, con solamente 2 aumenti transitori e moderati della creatinina sierica, registrati nel corso del primo anno, regrediti con la sospensione di adefovir e altri farmaci e non recidivanti dopo ripresa della somministrazione del farmaco (continuato per oltre tre anni) e nessun evento avverso grave correlabile al farmaco in studio [18, 19].

ASPETTIECONOMICI

La conoscenza dell'epidemiologia attuale delle epatopatie croniche in Italia, epatite cronica B compresa, è incompleta, in quanto si basa prevalentemente su informazioni frammentarie e non recenti. Storicamente, la prevalenza dei portatori cronici di HBV nel nostro paese era approssimativamente del 3%, con valori leggermente superiori nelle regioni meridionali e valori inferiori nelle altre. Dopo l'introduzione dell'obbligatorietà della vaccinazione nei neonati e negli adolescenti, nel 1991, l'epidemiologia dell'infezione si è modificata sostanzialmente: le stime più recenti indicano una prevalenza di portatori cronici compresa tra 1 e 2% e una riduzione dei casi incidenti del 77% tra il 1990 e il 2003 (da 3640 a 820 nuovi casi/100.000 abitanti/anno), secondo le stime dell'OMS. La riduzione dei casi infantili di infezione fa prevedere che nei prossimi decenni la prevalenza dell'epatite cronica da HBV si ridurrà drasticamente, anche

perché la giovane età al momento dell'infezione è il primo fattore di rischio per l'evoluzione verso forme croniche. Benché sia ancora prematuro misurare l'efficacia della vaccinazione in termini di complicazioni tardive (cirrosi e carcinoma epatocellulare), poiché queste manifestazioni cliniche si rendono evidenti in media dopo 15-20 anni dall'infezione, gli studi più recenti hanno dimostrato una riduzione della rilevanza relativa dell'HBV nel complesso delle epatopatie croniche in Italia. Ciononostante, la presenza di HbsAg è stata riscontrata nel 13% dei pazienti epatopatici cronici inclusi in un recente studio multicentrico di prevalenza e nel 10% dei casi costituiva il solo fattore eziologico individuato. È da notare che quasi un quarto di questa casistica di pazienti presentava cirrosi o epatocarcinoma [20].

Vista la relativa carenza di dati epidemiologici, non stupisce eccessivamente che manchino quasi completamente i dati sull'onere economico, individuale e complessivo, dell'epatite cronica B in Italia. Gli unici dati sul costo sociale della patologia in Italia che siamo stati in grado di reperire provengono da uno studio di costo/efficacia della vaccinazione, condotto da Da Villa et al. su dati del 1990 [21]. Questi autori hanno stimato un costo annuale medio per paziente con epatite cronica B di circa 19,5 milioni di lire (attualizzati a 28 milioni del 2000 in una review di Bracco [22]), di cui circa l'80% per costi diretti e 20% per costi indiretti, con un onere annuo complessivo per la società italiana stimato in 2.005 miliardi di lire del 2000. Questo studio, tuttavia, a causa del disegno e dello scopo, non riportava in dettaglio le singole voci di costo, né correlava il costo alla gravità della patologia. La valutazione della formazione dei costi e della sua dipendenza dallo stadio di malattia sono state invece esaminate in dettaglio in vari lavori sul costo di malattia dell'epatite B (Tabella III), pre-

Autori	Stato	No cirrosi	Cirrosi compensata	Cirrosi scompensata	Trapianto di fegato	Epatocarcinoma
Butler et al. [23]	Australia	1.233 AUS \$ (IC95%: 939-1.544)	1.394 AUS \$ (IC95%: 975-1.797)	11.961 AUS \$ (IC95%: 6.993-18.503)	anno 1: 144.392 anni 2+: 23.160 AUS \$	11.753 AUS \$ (IC95%: 7.385-17.159)
Zhiqiang et al. [24]	Repubblica Popolare Cinese	142 US\$	185 US\$	1702 US\$	-	4.741 US\$
Yang et al. [25]	Corea del Sud	248 US\$	-	-	67.156 US\$	-
Li et al. [26]	Hong Kong	810 US\$	1.321 US\$	7.490 US\$	65.961 US\$	15.618 US\$
Li et al. [26]	Singapore	410 US\$	672 US\$	8.794 US\$	49.354 US\$	7.036 US\$

Tabella III

Costi annui per paziente in funzione dello stato clinico

valentemente condotti in Asia, dove l'epatite è iperendemica.

Osservando i dati riportati in tabella risulta immediatamente evidente che i costi annui per paziente, pur con notevoli differenze di valore assoluto nei vari Paesi presi in considerazione, aumentano in maniera progressiva al progredire della gravità della malattia, con un incremento di 6-10 volte nel passaggio da malattia compensata allo scompenso epatico. La deduzione logica conseguente, tratta da tutti gli autori di questi lavori, è che il costo di un trattamento efficace in grado di arrestare o invertire la progressione del danno epatico viene molto probabilmente compensato, del tutto o in parte, dalla riduzione dei costi associati al trattamento degli stadi più avanzati di malattia, in aggiunta agli ovvi benefici clinici [23-26].

Ciò è stato dimostrato per lamivudina in uno studio condotto da Crowley et al. [27] sull'impatto clinico ed economico dell'introduzione di lamivudina nel contesto sanitario australiano. Gli autori hanno costruito due differenti modelli decisionali per la valutazione delle conseguenze cliniche ed economiche a breve (1 anno) e a lungo termine (vita natural durante), utilizzando i dati clinici derivati dagli studi pivotali internazionali su descritti e applicando parametri di costo

australiani. Nello scenario a breve termine, lamivudina si è rilevata costo/efficace (3341 AUSS\$/sieroconversione aggiuntiva), mentre proiettando i benefici del trattamento sull'intera durata della vita il trattamento antivirale è risultato dominare le alternative (interferone-alfa da solo e nessun trattamento), ossia associato contemporaneamente a migliori risultati clinici ed economici.

Analoghe valutazioni di costo/efficacia per adefovir non sono disponibili in letteratura e richiedono la costruzione di modelli teorici *ad hoc* in grado di stimare l'effetto del controllo della replicazione virale e il miglioramento istologico sull'evoluzione a lungo termine in cirrosi e carcinoma epatocellulare. È tuttavia possibile calcolare in via preliminare dei rapporti di costo/efficacia incrementale (ICER – Incremental Cost/Effectiveness Ratio – misura del costo necessario a ottenere un'unità di beneficio clinico aggiuntivo) a breve termine impiegando gli endpoint intermedi di efficacia utilizzati dagli studi clinici. Le Tabelle IV, V e VI riportano tali calcoli per 3 differenti scenari: l'utilizzo di adefovir in pazienti naïve, aggiunta di adefovir alla terapia con lamivudina nei pazienti resistenti e sostituzione della lamivudina con adefovir, sempre in pazienti resistenti.

Gli indicatori di efficacia utilizzati negli studi sono quelli raccomandati dalle autorità regolatorie per la definizione dell'efficacia

HBeAg +	Costo ADV	Delta costi	Efficacia ADV	Efficacia PLB	Delta efficacia	ICER
Miglioramento istologico	8.318	8.318	53%	25%	28%	29.707
Normalizzazione ALT	8.318	8.318	21%	0%	21%	39.610
HBV DNA non rilevabile	8.318	8.318	48%	16%	32%	25.994

Tabella IVa

Costo/efficacia incrementale a 48 settimane di adefovir in soggetti naïve HBeAg +

Fonti: Marcellin et al.[11], PFN [28]

HBeAg -	Costo ADV	Delta costi	Efficacia ADV	Efficacia PLB	Delta efficacia	ICER
Miglioramento istologico	8.318	8.318	64%	33%	31%	26.832
Normalizzazione ALT	8.318	8.318	51%	0%	51%	16.310
HBV DNA non rilevabile	8.318	8.318	72%	29%	43%	19.344

Tabella IVb

Costo/efficacia incrementale a 48 settimane di adefovir in soggetti naïve HBeAg -

Fonti: Hadziyannis et al.[13], PFN [28]

LAM + ADV o PLB	Costo ADV	Delta costi	Efficacia ADV	Efficacia PLB	Delta efficacia	ICER
Normalizzazione ALT	9.011	9.011	31%	6%	25%	36.045
HBV DNA risposta	9.011	9.011	85%	11%	74%	12.177

Tabella V

Costo/efficacia incrementale a 52 settimane dall'aggiunta di adefovir a pazienti lamivudino-resistenti

Fonti: Perrillo et al. [15], PFN [28]

LAM vs ADV	Costo ADV	Costo LAM	Delta costi	Efficacia ADV	Efficacia LAM	Delta efficacia	ICER
Normalizzazione ALT	8318,016	1170	7148,016	47%	5%	42%	17019,09
HBV DNA non rilevabile	8318,016	1170	7148,016	26%	0%	26%	27492,37

Tabella VI

Costo/efficacia incrementale a 48 settimane della sostituzione di lamivudina con adefovir a pazienti lamivudino-resistenti

ADV: adefovir; PLB: placebo; LAM: lamivudina; ICER: costo/efficacia incrementale

Fonti: Peters et al. [16], PFN [28]

nell'epatite B, in quanto considerati significativi e clinicamente rilevanti. L'obiettivo principale della terapia dell'infezione cronica da HBV è la prevenzione delle sequele cliniche più gravi, come la cirrosi e le sue complicazioni, il carcinoma epatocellulare e la morte per cause epatiche. Tuttavia, per poter misurare l'efficacia di un trattamento in base a differenze di questi outcome, occorrerebbe attendere un tempo molto lungo (anche 10-15 anni), per cui è necessario adottare altri parametri di valutazione. L'Antiviral Drugs Advisory Committee (AVAC) della FDA considera la valutazione dell'istologia epatica adeguata a definire l'efficacia delle terapie anti-HBV, in quanto permette di visualizzare direttamente i processi patologici, così come il controllo biochimico (normalizzazione delle concentrazioni di ALT), virologico (riduzione della carica virale oltre la soglia di rilevazione) e sierologico (sieroconversioni), tutti indicatori diretti dell'attività della malattia. Dal punto di vista farmacoeconomico, tuttavia, questi esiti intermedi sono meno robusti, in quanto difficilmente correlabili in maniera diretta al consumo di risorse sanitarie. Gli ICER calcolati sulla base dei prezzi italiani di adefovir e dei risultati degli studi clinici sono quindi relativamente poco informativi sul reale valore economico della terapia con adefovir. D'altro canto, il trattamento con adefovir, in particolare nei pazienti divenuti lamivudino-resistenti, è innanzitutto una priorità clinica, per cui il ruolo della valutazione economica è limitato alla verifica della sua efficienza e sostenibilità finanziaria.

CONCLUSIONI

Lo sviluppo di nuovi analoghi nucleosidici e nucleotidici attivi contro l'HBV ha notevolmente ampliato le possibilità terapeutiche dell'epatite B cronica. Le due molecole attualmente disponibili, lamivudina e adefovir dipivoxil, somministrate in monoterapia, producono riduzioni imponenti e rapide della carica virale, considerata il principale determinante della progressione della malattia verso stadi più avanzati. In questa fase, purtroppo, solo una piccola quota di pazienti ottiene la sierconversione HBeAg e la normalizzazione dei parametri di danno istologico. Questa prima fase di riduzione rapida della viremia è quasi invariabilmente seguita da una seconda fase, in cui l'eliminazione del virus residuo è molto più lenta e in cui il rischio di selezionare ceppi resistenti al farmaco aumenta in maniera cumulativa all'aumentare della durata del trattamento. La comparsa di ceppi resistenti alla lamivudina è precoce e progressiva, con un tasso approssimativo del 20% annuo, e si accompagna a deterioramento del quadro clinico. La comparsa di resistenze all'adefovir è più rara e ritardata, permettendo il controllo della replicazione virale in un maggior numero di pazienti per un periodo più prolungato. Tuttavia, l'esperienza acquisita con altri farmaci antivirali, in particolare nel trattamento dell'infezione da HIV, ha insegnato che lo sviluppo di resistenze è un evento inevitabile in caso di esposizione al farmaco in presenza di una persistente replicazione virale. Questo argomento, insieme al fatto che le mutazioni che

conferiscono resistenza a lamivudina non influenzano in maniera negativa la sensibilità del virus ad adefovir – osservazioni *in vitro* suggeriscono che la sensibilità sia semmai aumentata – e che non si siano tuttora osservati ceppi virali multi-resistenti (tanto da far suggerire a qualche esperto che la presenza di entrambi i tipi di mutazione sia incompatibile con la sopravvivenza del virus) suggeriscono che la terapia combinata possa essere la strategia più razionale per controllare efficacemente la malattia. [29, 30]

D'altro canto, l'adozione universale di una strategia farmacologica basata su due farmaci, mentre appare clinicamente ed economicamente giustificabile nei pazienti a maggior rischio in seguito alla comparsa di resistenza, come nei pazienti con malattia avanzata, nei candidati e nei riceventi di trapianto, potrebbe non essere sostenibile dal punto di vista finanzia-

rio nei pazienti treatment-naïve e, in ogni caso, risultare poco razionale e costo/efficace. Altri approcci ipotizzabili sono le terapie sequenziali, con introduzione di un farmaco alla comparsa di resistenza dell'altro.

Al momento attuale, per poter suggerire in maniera razionale il miglior approccio terapeutico dei pazienti con epatite cronica B sono ancora necessari dati clinici e sperimentali che individuino con maggior precisione quali siano gli effettivi vantaggi delle varie strategie nelle differenti tipologie di pazienti. Una volta che siano maggiormente chiariti la natura e l'entità dei vantaggi e degli inconvenienti clinici dei differenti approcci terapeutici, sarà opportuno inserire anche considerazioni di tipo economico nella scelta del trattamento che offre il miglior equilibrio tra le esigenze del singolo paziente e quelle della società nel complesso.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Hepatitis B: World Health Organization Fact Sheet 204. World Health Organization, 2000, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- 2 Lok AS. *Chronic hepatitis B*. N Engl J Med. 2002;346:1682–1683
- 3 Angus P et. *Locarnini S Lamivudine-resistant hepatitis B virus and ongoing lamivudine therapy: stop the merry-go-round, it's time to get off!* Antiviral Therapy 9:145-148
- 4 Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B*. Clin Infect Dis. 2003 Mar 15;36(6):687-96
- 5 Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. *Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B (abstr)*. J Gastroenterol Hepatol 2001;16(suppl):A60
- 6 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. *No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations*. Antivir Ther. 2004 Apr;9(2):257-62
- 7 Lok ASF & McMahon BJ. *Chronic hepatitis B*. Hepatology 2001; 34:1225–1241.
- 8 RCP Hepsera®, 2002

- 9 Balzarini J, Hao Z, Herdewijn P, Johns DG, De Clercq E. *Intracellular metabolism and mechanism of anti-retrovirus action of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, a potent anti-human immunodeficiency virus compound*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Feb 15;88(4):1499-503
- 10 Heijting RA, De Wilde GA, Kruijning J, Berk L, Balzarini J, De Clercq E, Holy A, Schalm SW. *Inhibitory effect of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)-adenine (PMEA) on human and duck hepatitis B virus infection*. Antiviral Res. 1993 Jun;21(2):141-53
- 11 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. *Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. N Engl J Med. 2003 Feb 27;348(9):808-16
- 12 Marcellin P, TT Chang, SG Lim, W Sievert, M Tong, S Arterburn, S Xiong, CL Brosgart, and G Currie for the 437 Study Group *Increasing Serologic, Virologic and Biochemical Response Over Time To Adefovir Dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ Chronic Hepatitis (CHB) Patients* Abstract OR-1348 presented at the 40th Annual Meeting for the EASL, April 2005, Paris, France
- 13 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. *Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B*. N Engl J Med. 2003 Feb 27;348(9):800-7.
- 14 Hadziyannis SJ, et al. *Adefovir Dipivoxil (ADV) Demonstrates Sustained Efficacy in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B (CHB) Patients*, dati presentati al 40th Annual Meeting for the EASL, April 2005, Paris, France
- 15 Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. *Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus*. Gastroenterology. 2004 Jan;126(1):81-90
- 16 Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray Df D, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. *Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B*. Gastroenterology. 2004 Jan;126(1):91-101
- 17 Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL; Behalf of the Adefovir Dipovoxil Study 435 International Investigators Group. *Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients*. Hepatology. 2003 Dec;38(6):1419-27
- 18 Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. *Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study*. Lancet. 2001 Sep 1;358(9283):718-23
- 19 Benhamou Y et al. *Study 460i*, data presented at the Digestive Disease Week 2004, New Orleans, Louisiana, USA
- 20 Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, Scolastico C, Onofrio M, Imperato M, Filippini P. *The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases*. J Med Virol. 2005 Apr;75(4):522-7
- 21 Da Villa G, Sepe A. *Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness*. Vaccine. 1999 Mar 26;17(13-14):1734-8
- 22 Bracco A. *Gli studi di "cost of illness" in Italia: una review della letteratura*. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2001; 2(4): 247-259
- 23 Butler JR, Pianko S, Korda RJ, Nguyen S, Gow PJ, Roberts SK, Strasser SI, Sievert W. *The direct cost of managing patients with chronic hepatitis B infection in Australia*. J Clin Gastroenterol. 2004 Nov-Dec;38(10 Suppl):S187-92.
- 24 Zhiqiang G, Zhaohui D, Qinhuan W, Dexian C, Yunyun F, Hongtao L, Iloeje UH. *Cost of chronic hepatitis B infection in China*. J Clin Gastroenterol. 2004 Nov-Dec;38(10 Suppl):S175-8
- 25 Yang BM, Kim CH, Kim JY. *Cost of chronic hepatitis B infection in South Korea*. J Clin Gastroenterol. 2004 Nov-Dec;38(10 Suppl):S153-7.
- 26 Li SC, Ong SC, Lim SG, Yeoh KG, Kwong KS, Lee V, Lee W, Lau J, Wong I, Kung N, Leung WT, Chan HL, Chan FK, Sung JJ, Lee KK. *A cost comparison of management of chronic hepatitis B and its associated complications in Hong Kong and Singapore*. J Clin Gastroenterol. 2004 Nov-Dec;38(10 Suppl):S136-43
- 27 Crowley S, Tognarini D, Desmond P, Lees M, Saal G. *Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data*. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Feb;17(2):153-64

Adefovir dipivoxil nella terapia dell'epatite cronica B: profilo farmacologico clinico ed economico

28 Prontuario Farmaceutico Nazionale

29 Zoulim F. *Treatment of pre- and post-liver transplantation HBV infection: Should we aim at combination therapy?* Hepatology. 2003 Dec;38(6):1353-5.

30 Shaw T, Bowden S, Locarnini S. *Rescue therapy for drug resistant hepatitis B: another argument for combination chemotherapy?* Gastroenterology. 2004 Jan;126(1):343-7.