

Hepatit B Tanı ve Tedavisinde Maliyet Etkin Uygulamalar

Fatih Oğuz ÖNDER¹, Gökhan KABAÇAM², Mehlika TOY³

¹Sağlık Bakanlığı Çorlu Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Çorlu, Tekirdağ

²Sağlık Bakanlığı Kırşehir Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kırşehir

³Department of Global Health and Population, Harvard School of Public Health, ABD

ANAHAT

- Neden maliyet-etkinlik analizleri önem kazandı?
- Kullanılan maliyet-etkinlik analizi yöntemleri nelerdir?
- Hepatit B tanı ve tedavisindeki uygulamalardan hangileri maliyet etkindir?

MALİYET ETKİNLİK ANALİZLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Maliyet Etkinlik Analizlerinin Önemi

Sağlık hizmetlerine ayrılan kaynaklar tüm ülkelerde kısıtlıdır ve bu nedenle geri ödeme kurumları hangi sağlık hizmetlerine ne kadar maddi kaynak veya insan kaynağını ayıracığını tespit etmek zorundadır.

Maliyet etkinlik analizleri özellikle son 10 yılda yaşanan global ekonomik krizler nedeni ile daha da önem kazanmıştır. IMF verilerine göre son 30 yılda hemen hemen tüm ülkelerde kişi başına düşen milli gelirde 3 kat kadar artış sağlanmıştır. Ancak enflasyona bağlı olan kayıplar dikkate alındığında bu artışın göründüğü kadar olmadığı anlaşılmaktadır (Resim 1) (1). Teknolojideki gelişmeler ile günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinde çeşitlilik artmış ve dolayısı ile maliyetler yükselmiştir. Ortalama insan ömründeki artış nedeni ile kronik hastaların sayısında da artış ortaya çıkmıştır. Sonuçta kişi

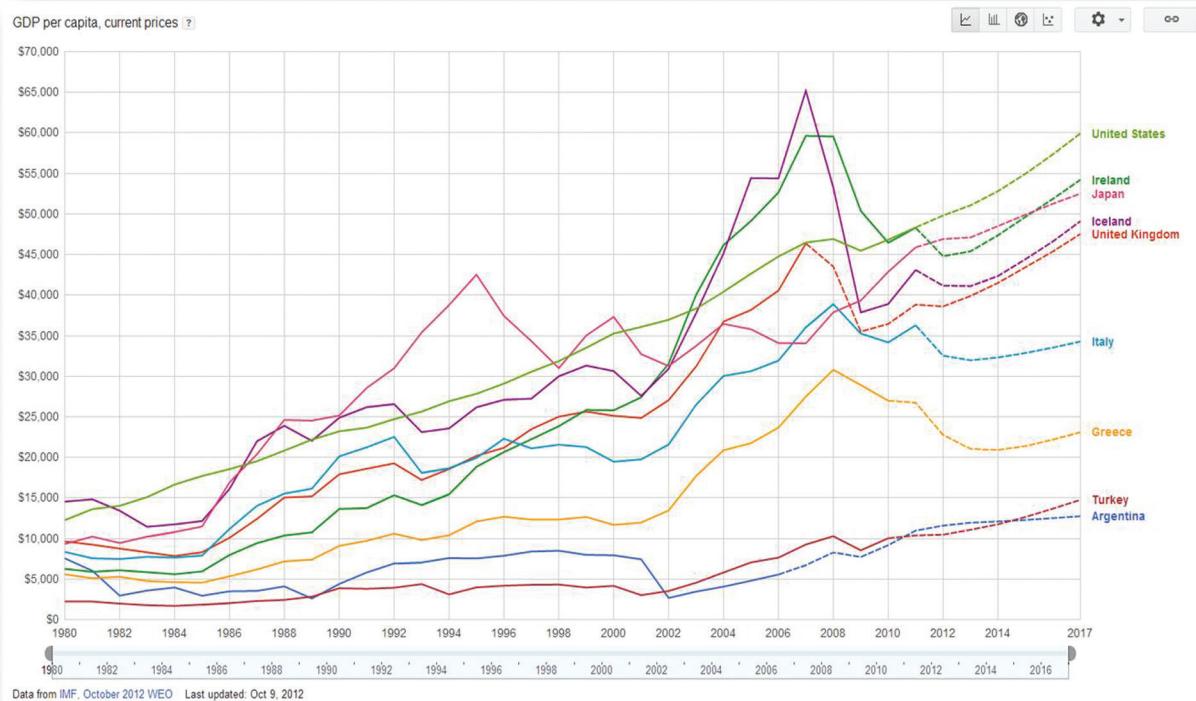
başı milli gelirde olan kısıtlı yükselmeye rağmen katlanarak artan sağlık harcamaları kalkınmış ülkelerin ekonomilerini dahi zorlar düzeye ulaşmıştır (Resim 2) (1).

Ayrıca tüm dünyada insan eğitiminde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. İlkokula başlayan çocukların eğitim süreci sonunda tanımlı bir meslekte kalifiye eleman olarak yetiştirilme oranları son 30 yılda %10'lardan %50-90'lara ulaşmıştır. Sonuçta insan kaynaklarındaki arzdaki artış yöneticilerin kalifiye insanların sağlığının korunması konusunda daha rahat kararlar almaya yönelmiştir (Resim 3) (2). Geçmişte tanı ve tedavi için geniş kaynaklar ayrılan birçok sorunlu hastanın tedavisinin maliyeti günümüzde kabul edilemez bulunmakta ve bu nedenle özellikle yaşlıların ve kronik hastalığı olan bireylerin tedavilerinde tasarruf edilmeye çalışılmaktadır. Ek olarak insanların üretken oldukları sürenin uzatılması için emeklilik yaşı yükseltilmeye ve kişilerin maliyetlere doğrudan katılmasının yolları (ilaç katılım hayatı, muayene parası, özel hastane farkları vs) aranmaktadır.

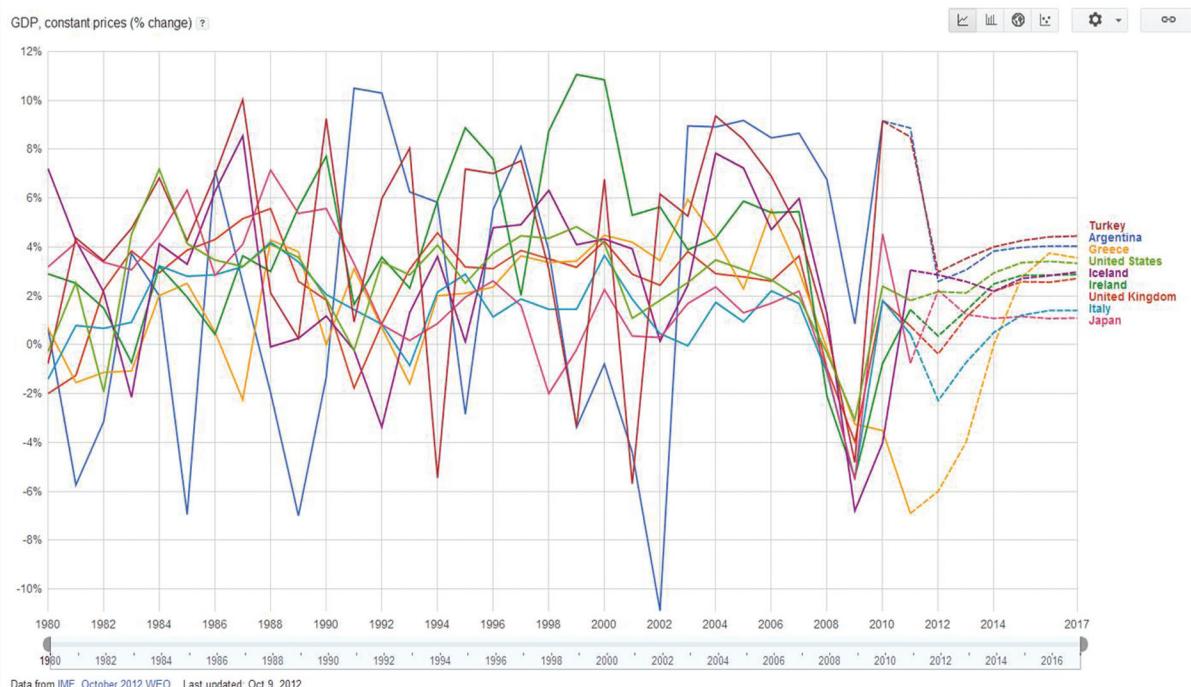
Bu gelişmeler ile birlikte yapılan maliyet etkinlik analizlerinin yöntemleri de değişmiştir. Geçmişte bir tedavinin maliyet-etkinliği araştırılırken insan sağlığında ve ölüm oranlarında sağ-

ladığı düzelleme dikkate alınmaktadır. Bu şekilde yapılan analizler tam iyilik hali, ölüm veya kahci sekel oranlarındaki azalma gibi hasta merkezli hedefleri değerlendirir ve maliyet-et-

A



B

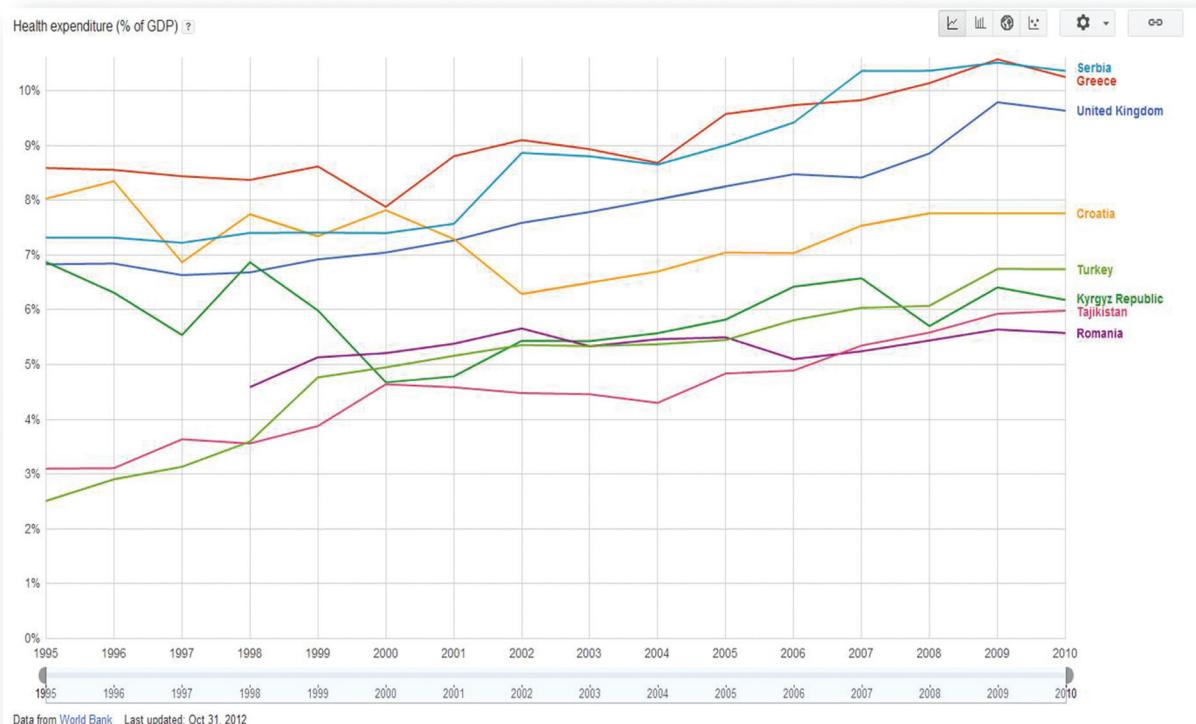


Resim 1. Dünya Bankası (IMF) verilerine göre ülkelerin 1980-2012 aralığındaki kişi başı düşen milli gelirindeki artış (**A**), bu verinin enflasyona göre düzeltilmiş hali (**B**).

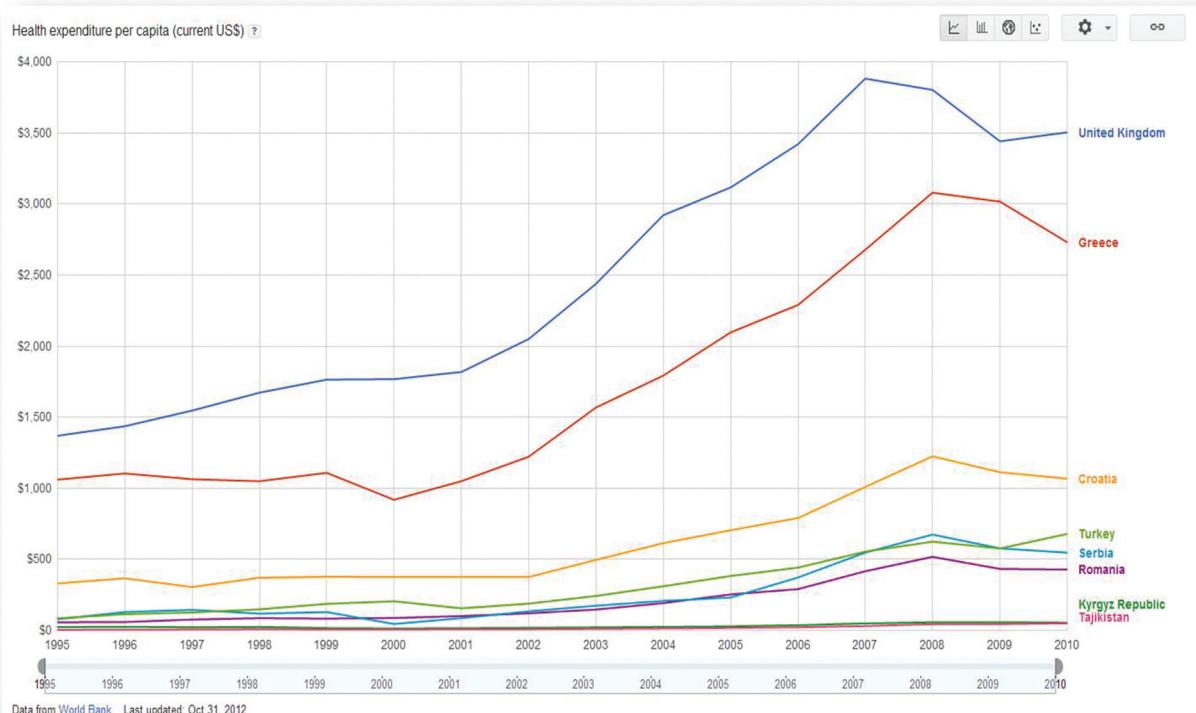
kinlik (cost-effectiveness) veya maliyet-yarar (cost-benefit) analizleri olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde ise bunlar yerine uygulamaların maliyet-etkinliği hesaplanırken dikkate

alınan hedef; hastanın tedavi edilmemesi halinde ortaya çıkacak ek maliyetlerin önlenmesine yönelikir. Örnek olarak bir kanserin önlenmesi için yapılması gereken harca-

A



B



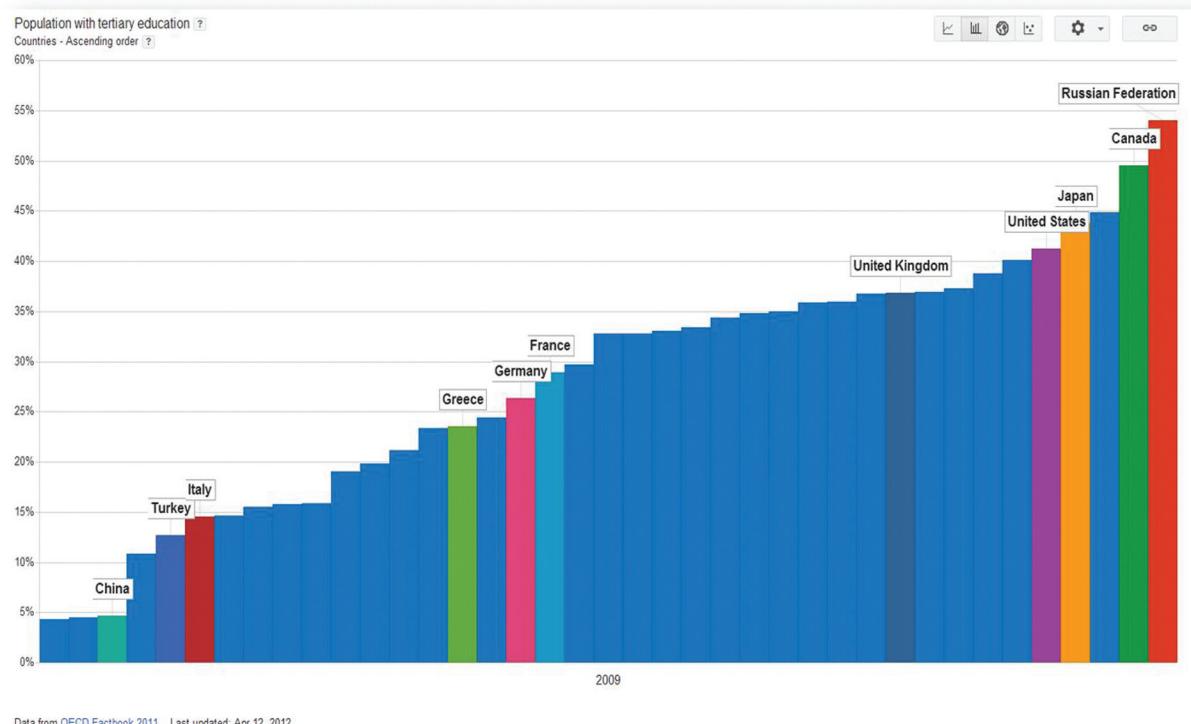
Resim 2. Dünya genelinde sağlık harcamalarının kişi başına düşen milli gelire oranı (**A**) ve sonucunda kişi başına düşen sağlık harcaması artmaktadır (**B**).

ma, bu kanserin tedavisinin ve hastanın bakımının maliyetinden fazla ise önleyici uygulamalar maliyet-etkin bulunmaktadır. Bu analizler ise maliyet azaltma (cost-minimization) ve maliyet-kar (cost-utility) analizleri olarak adlandırılmaktadır (3).

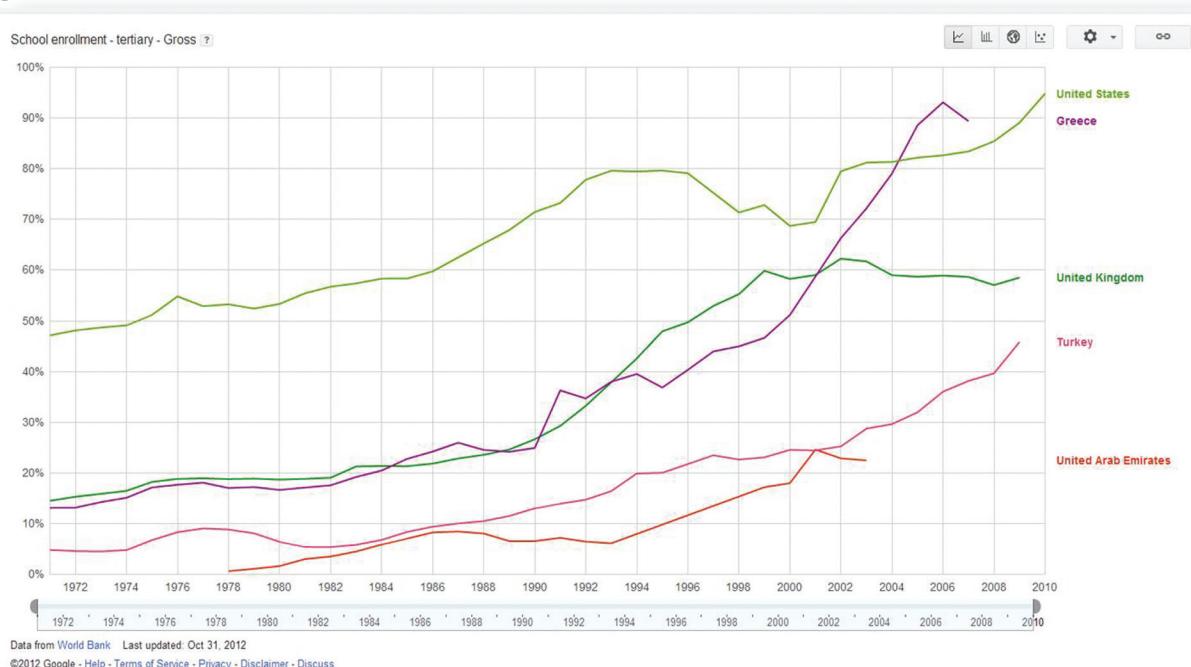
Maliyet-Etkinlik Analizi Yöntemleri

Bir uygulamanın maliyet-etkin olup olmadığı tespit edilmesi için prospektif-retrospektif çalışmalar yapılabildiği gibi mevcut veriler kullanılarak projeksiyonlar yapılabilir.

A



B



Resim 3. Tüm dünyada eğitimli insan sayısında artış sağlanmıştır.

Prospektif çalışmaların her ne kadar daha doğru sonuçlar vermesi beklense de tüm hastaları yansitan bir kohort oluşturulması zordur, ayrıca bir hastalıktaki tüm tetkik ve tedavi alternatiflerini bir arada içeren randomize-kontrollü bir çalışma organize etmek pratikte mümkün değildir. Bu nedenle prospektif çalışmalar onkoloji veya nöroloji gibi sonlanım noktası kolay tanımlanabilen ve kısa sürede bitirebilecek hastalıklar için yapılabilir (4).

Tedavisi ve takibi 10-20 yıl süren, birçok farklı tedavi alternatif ve sonlanım noktası olan hepatit B gibi hastalıklarda bu kadar uzun süreli prospektif çalışmalar yapılması mümkün değildir. Buna alternatif olarak hastaların sadece bazal verileri dikkate alınarak yapılan ve literatür verilerini de kullanan, hastalık senaryosunda en olumlu ve en kötü olasılıkların değerlendirildiği ve sonuçta en az ve en çok maliyet-etkin yöntemlerin analiz edilebildiği matematiksel projeksiyon teknikleri mevcuttur (3).

En sık kullanılan projeksiyon yöntemi Markov model olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntemde bazal verileri ve risk faktörleri bilinen bir hasta kohortunda bu veriler ışığında literatürdeki yıllık progresyon hızları kullanılarak 5, 10 veya daha uzun sürelerde görülebilecek olumlu veya olumsuz değişiklikler hesaplanmaya çalışılır. Bu hesaplar yapıldıktan sonra literatürdeki en iyi ve en kötü progresyon hızları dikkate alınarak doğal seyirde görülebilecek en iyi ve en kötü senaryolar hesaplanır. Sonuçlar bir güven aralığı dâhilindeki ortalama olarak verilir. Bir yol haritası oluşturulduktan sonra çeşitli tetkik ve tedavilerin takip sonundaki sonuçlar üzerine olan etkileri ve farklı uygulamaların maliyetleri yine mevcut literatür verileri kullanılarak ayrıca hesaplanabilir. Sonuçta doğal seyirde beklenen sonuçlar, çeşitli tedavi alternatiflerinin sonuçları ile karşılaştırılabilir. Sanal olarak çok farklı takip yöntemleri de projeksiyona dahil edilebilir. Sağlık sistemindeki yöneticilerin yanlış yönlendirilme ihtimali daha azdır çünkü “ortalama±güven aralığı” şeklinde verilmektedir (5).

Birden farklı sonlanım noktası olan hastalıklarda (örn: kanser, kompanze siroz, dekompanze siroz, ölüm, tam iyileşme) bu noktaları bir arada değerlendirmek mümkündür. Bu yöntem [Quality adjusted life years (QALY)] olarak tanımlanmaktadır. Hepatit B için Levy ve arkadaşlarının 5 ülkede, 6 bölge ve 11 şehirde yaptığı çalışmada hastalığın çeşitli evrelerindeki hepatit B hastalarının yaşam kaliteleri sorgulanmıştır. Tam sağlıklı bireyin yaşam kalite puanı 1 kabul edilmiş ve exitus 0 olarak alınmıştır. Aradaki durumlar yaşam kalitesi anketlerin-

den elde edilen skorlara göre (örn: inaktif hepatit B virusu (HBV) %4 kayıp, siroz %25 kayıp, kanser %60 kayıp vb.) oranlanmıştır. Bu noktada hastanın yaşadığı her süre içinde bulunduğu hepatit B evresinin skoru ile çarpılarak QALY (kalitesi sağlanmış yaşam süresi) hesaplanabilir. Örnek: 6 aylık hepatosellüler kanser: (HSK) $0,5 \times \%40 = 0,2$ yıl (2,4 ay); yani HSK ile geçirilen 6 ay, tam sağlıklı geçirilen 2,4 aya denk gelmektedir (6).

Bundan sonra ICER (Incremental cost effectiveness ratio-kademeli maliyet etkinlik analizi) hesaplanabilir. HBV'de doğal seyir sırasında belirli bir zaman diliminde (örn: 20 yıl) ortaya çıkabilecek tüm sonuçlar QALY ile bir arada hesaplanır. (Örn: Doğal seyirde HBV'de 20 yıllık takipte kalitesi sağlanmış yaşam süresi ortalama 11 yıla düşmektedir) (MT). Aynı şekilde tedavi yönteminin QALY sonuçları hesaplanır. Kazanılan her 1 yıllık QALY süresi için harcanması gereken para ICER olarak tanımlanır (7).

$$\frac{\text{Maliyet (Tedxivi)} - \text{Maliyet (Doğal Seyir)}}{\text{QALY (Tedxavide elde edilen)} - \text{QALY (Doğal Seyir)}} = \text{ICER}$$

Dünya sağlık örgütü ve sağlık sistemindeki geri ödeme kurumları ICER'in kabul edilebilirlik düzeylerini tanımlamışlardır. Bu aralıklar her toplumda ortalama gelir düzeyine ve demografik verilere göre değişiklik gösterebilir. Ancak genel olarak; ülkenin yıllık ortalama kişi başı milli gelirinin (GDP – KBMG) altında kalan ICER değerine sahip tedaviler en maliyet-etkin yöntemler olarak kabul edilirler. KBMG'in 3 katı altında kalan ICER harcamaları kabul edilebilir düzeyde bulunur ve sistemler tarafından genellikle ödenir. Üç kattan fazlası aşırı harcama olarak kabul edilir ve sigorta sistemlerinin yöneticileri böyle olan tedavilerin geri-ödemesini genellikle reddederler.

HEPATİT B HASTALIĞINDA MALİYET ETKİNLİK ANALİZLERİ

Hepatit B Hastalarının Tespit Edilmesi

Hepatit B (HB) hastaları toplum taramaları ile tespit edilebileceği gibi, hastaneye başka nedenler ile başvuran hastalarda yapılacak taramalar ile de tespit edilebilir. Hangi stratejinin daha maliyet etkin olduğu toplumdaki hepatit B sıklığına ve toplumun gelir düzeyine göre değişir. Saha taramaları ile HB hastalarının tespit edilmesi çok pahalıdır ve bakım evleri, yetiştiştirme yurtları gibi sınırlı topluluklar dışında uygulanması önerilmez.

Bir diğer yöntem hepatit B tespit edilme ihtimali yüksek olanların taranmasıdır. Bu amaçla Arnold ve arkadaşlarının düzenledikleri çalışmada karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda çeşitli viral hepatit tarama yöntemlerinin maliyet etkinliği karşılaştırılmıştır. Sonuçta alanin aminotransferaz (ALT) normalin 2 katından yüksek olan ve HBV'nin endemik olduğu ülkelerden gelen bireylerin taranmasının en maliyet etkin yöntem olduğu sonucuna varılmışlardır. Sadece ALT yüksekliği olanların veya endemik ülkeden gelenlerin taranması maliyet-etkin bulunmamıştır (8).

Rein ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada HBV'nin endemik olduğu (%2'den sık) bölgelerden gelen bireylerin ne şekilde taranması gerektiğini araştırmışlardır. Kliniğe başvuran hastalarda tarama, fuarlar-dernekler aracılığı ile yaşadıkları yerde tarama, diğer sağlık taramaları sırasında (iş başvurusu vb.) sırasında, aracı sağlık kuruluşu ile tüm riskli popülasyonun taranması olarak 4 senaryo incelenmiştir. En maliyet etkin yöntem kliniğe başvuran ve endemik bölgelerden gelen hastaların taranması olarak tespit edilmiştir (9).

Wong ve arkadaşları Kanada'ya gelen göçmenlerin taranması üzerine 3 farklı senaryoyu test etmişlerdir. Bu senaryolar: Tarama yapma, tara ve pozitifleri tedavi et ve tara-tedavi et-gerekenleri aşila. Bu çalışmanın sonucunda her 59 karaciğere bağlı ölümün engellenmesi için 10.000 göçmenin taranması gereği bulunmuştur. Ayrıca en maliyet-etkin yöntemin tara-tedavi et senaryosu olduğu tespit edilmiştir. Uygun bireylerin aşılanmasıının maliyeti çok arttığı görülmüştür (10).

Kanser Hastalarında Kemoterapi Öncesi Hepatit B Taraması

Hepatit B kemoterapi gibi immün yanımı etkileyen tedaviler sırasında ve genellikle ertesinde reaktive olabilmektedir. Bu şekilde olan reaktivasyonlar genellikle ciddi karaciğer hasarına neden olmakta ve bazı hastalarda mortalite ile sonuçlanmaktadır. Reaktivasyon sıklıkla lenfoma gibi yüksek doz steroid kullanılan kemoterapilerden sonra görülmektedir.

Zurawska ve arkadaşları Avustralya'da solid kanserli hastalarda tedavi öncesi hepatit B taramasının ve gerekli hastalarda profilaktik lamivudin başlanmasıının maliyet üzerine olan etkilerini incelemiştir. Sonuçta palyatif tedavi alan kanser hastalarının taranmasının ve uygun olanlarda profilaktik tedaviye başlanması reaktivasyon ertesinde hepatit B'li hastala-

rın tedavisine maliyeti ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu ve maliyet-etkin olmadığı sonucuna varılmışlardır. Burada dikkat edilmesi gereken detay hepatit B reaktivasyonuna bağlı mortalitenin engellenmesinin maliyet-etkin bulunmamış olmasıdır. Aynı çalışmada, kür şansı olan ve adjuvan tedavi alanlarda ise HBsAg ve Anti-HBc pozitif bireylerin tespit edilmesi ve izole anti-HBc pozitiflerin de tedavi alması maliyet etkin bulunmazken, sadece HBsAg pozitiflerin tedavisinin maliyet etkinliği Avustralya şartlarında kabul edilebilir sınırla bulunmuştur (11).

Lenfomaya yönelik kemoterapi alan hepatit B hastalarında alevlenme görülme sıklığı %20-50 arasındadır. Şiddetli alevlenme görülen bu hastaların %50-100'ünde kemoterapi dozu azaltılmakta veya kürler ertelenerek doz intensitesi düşürülmektedir. Bu durumda hastaların önemli bir kısmı lenfoma açısından kür şansını yitirmektedir ve mortalite artmaktadır. Ayrıca lenfoma hastalarında HBV'ye bağlı alevlenmenin mortalitesi %5-33 arasındadır. Lamivudin profilaksi ile alevlenme riski %1-5'e düşmektedir ve şiddetli alevlenmeler büyük ölçüde engellenmektedir. Zurawska ve arkadaşları çalışmalarında lenfoma için kemoterapi alacak tüm hastaların hepatit B açısından taranmasının ve HBsAg veya anti-HBc pozitif olanların profilaktik lamivudin tedavisi alınmasının mortaliteyi ve maliyeti belirgin olarak azalttığını tespit etmişlerdir (12).

Perinatal Bulaşın Engellenmesi

Hepatit B, anneden bebeğe doğum sırasında bulaşmaktadır. Bulaşın engellenmesi için annenin antiviral kullanımı, bebeğe doğumda anti-HB immunoglobulin (HBIG) uygulanması ve bebeğin aşılanması gibi çeşitli tedaviler uygulanabilmektedir. Anneden bebeğe bulaş riskini öngörmede en önemli parametre son trimesterde annedeki serum HBV-DNA düzeyidir. HBV-DNA düzeyi 10^8 kopya/ml'nin altında olanlarda risk %3,3 iken, 10^9 kopya/ml üzerinde olanlarda %42,9'a yükselmektedir. Bulaş riski ortalama %15,7 olarak tespit edilmiştir. Lamivudin veya HBIG uygulaması ile risk yaklaşık olarak %70 azaltılabilmektedir (13).

Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre hepatit B pozitif annelerde lamivudin kullanılması halinde risk %15,7'den %12,8'e azaltılsa da (pratikte %4,9'a düşmektedir) maliyet etkin olmaktadır. Benzer şekilde HBIG ile tedavi %15,7'den %14,2'ye azalsa da (pratikte %5,2'e azalır) maliyet etkin bulunmuştur. Aynı çalışmada tüm HBsAg pozitif annelerde 3. trimesterde HBV-DNA ölçümü yapılması da maliyet etkin bu-

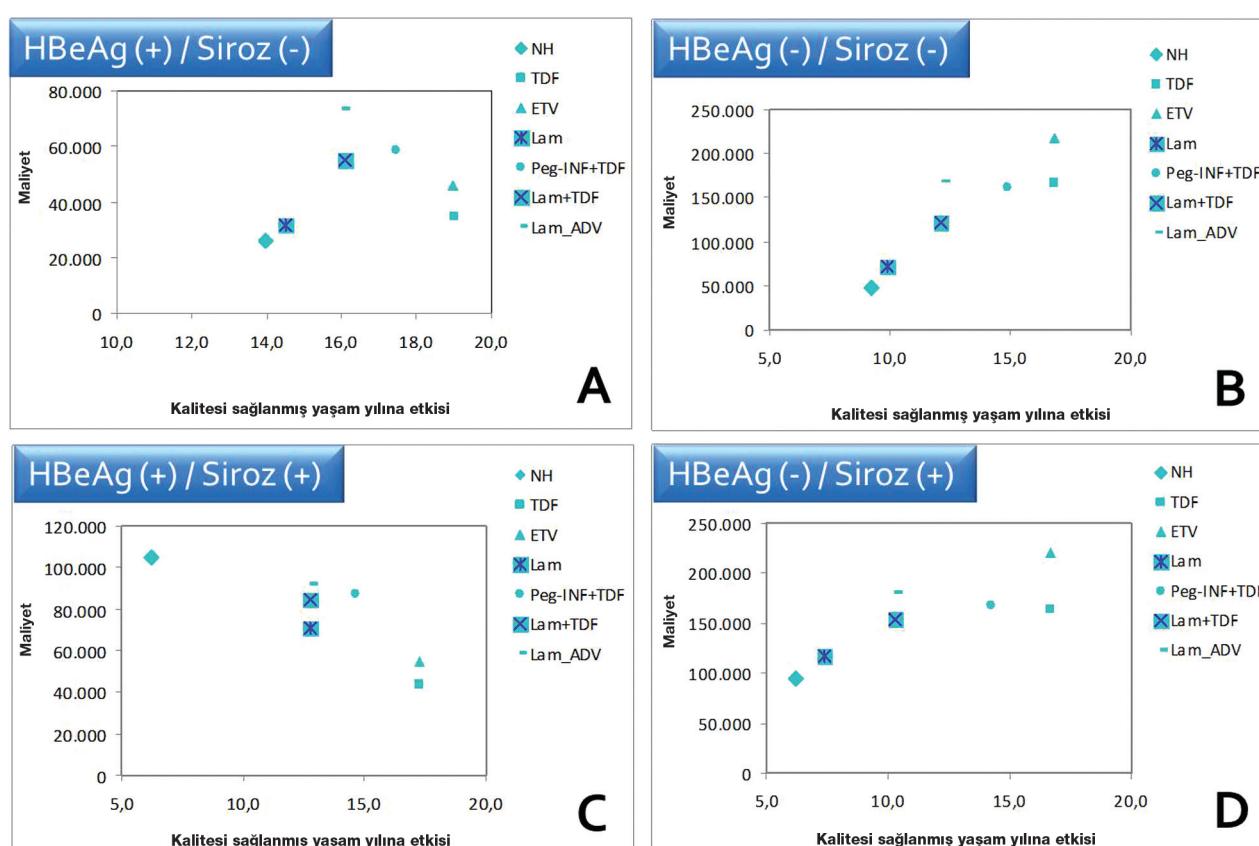
lunmuştur. Lamivudin ve HBIG tedavilerinin kombine edilmesi ek olarak hepatit B bulaşında %1'lük bir azalma yapsa da hali maliyet etkin bulunmuştur ve bu çalışma sonucuna göre annelere Lamivudin tedavisi başlanması ve beraberinde bebeklere HBIG uygulanması en maliyet etkin yöntem olarak tespit edilmiştir (13).

Hepatit B'nin perinatal bulaşının önlenmesinde uygulanabilecek alternatif yöntemler anneye HBIG uygulanması, bebeğe HBIG uygulanması veya hem anneye hem de bebeğe HBIG uygulanmasıdır. Guo ve arkadaşları son trimesterde kontrole gelmediği için lamivudin almamış ve sadece perinatal tedavi verilebilen 324 doğumun verilerinden yola çıkarak maliyet etkinlik analizi yapmışlardır. Çalışmalarının sonucunda hastalığı engellenen yıl sayısı (tedavinin başarısı) anneye HBIG, bebeğe HBIG, hem anne hem de bebeğe HBIG sırasıyla 6,26–31,29–50,07 yıl olarak tespit edilmiştir. Ancak hem anneye hem de bebeğe HBIG uygulanması ICER maliyetini artırdığı için (118 \$/yıl–332 \$/yıl) maliyet etkin bulunmamıştır (14).

Kronik Hepatit B Tedavisi

Kronik hepatit B tedavisinin ne zaman, hangi hastalarda ve ne şekilde yapılacağı tartışılmıştır. En etkin ve sürdürülebilir yöntemler entekavir ve tenofovir tedavileridir. Her ülke kendi mali kaynaklarını ve hasta yükünü dikkate alarak farklı tedavi algoritmaları belirlemektedir.

He ve arkadaşları Kanada şartlarını dikkate alarak yaptıkları çalışmada, biyopside fibrozisi olmayan kronik hepatit B hastalarında 34 yaşında tedaviye başlamanın sağ kalıma ve maliyete etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda lamivudin alanlarda QALY 35,71 yıl, tenofovir alanlarda 37,99 yıl olarak bulunmuştur. Bu fark anlamlı bulunmamıştır. Ancak 10 yıllık takipte beklenen siroz sıklığı lamivudin alanlarda %11 tenofovir alanlarda %3 olarak hesaplanmıştır. Bu farklılara rağmen maliyet etkinlik açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak bu çalışma, karaciğer biyopsisinin hata payını dikkate almamamıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan kohort hepatit B'nin horizontal yayıldığı ve bulaş yaşının 20-30 olduğu bir toplumu



Resim 4. Türkiye'de Hepatit B hastalarında kullanılan tedavi alternatiflerinin maliyetleri ve sağlanan KSYY değerleri. **(A)** HBeAg (+) ve Siroz (-); **(B)** HBeAg (-) ve Siroz (-); **(C)** HBeAg (+) ve Siroz (+); **(D)** HBeAg (-) ve Siroz (+).

NH: Hastalığın doğal seyri. TDF: Tenofovir. ETV: Entekavir. Lam: Lamivudin. Peg-INF: Pegile interferon. ADV: Adefovir.

dikkate aldığı için sonuçlarının hepatit B'nin endemik olduğu ülkelerde geçerliliği yoktur (15).

Hulstaert ve arkadaşları Belçika şartlarını göz önüne alarak yaptıkları çalışmada entekavir ve tenofovir mono terapilerinin HBeAg pozitif ve negatif orta yaşı (40 yaş) kronik hepatitis B hastalarında ve 50 yaşındaki kompanze sirozlu hastalarda maliyet etkinliğini 544 hastalık bir hasta kohortunu kullanarak hesaplamışlardır. Kronik hepatitis B hastalarında HBV-DNA negatifleşmesi ile QALY'de anlamlı bir iyileşme olmadığını tespit etmişlerdir. ICER değerleri Kafkas ırkında ve sirotik olanlarda 29.000 €, sirotik olmayan HBeAg pozitiflerde 11.000 € ve HBeAg negatiflerde 131.000 € bulunmuştur. Bu sonuçlara göre orta yaşı kompanze sirozlu hastaların veya hızlı progresyon beklenen HBeAg pozitif hastaların tedavisinin maliyet etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışmaların sonuçları da öncekinde olduğu gibi horizontal bulşın ön planda olduğu ve hepatitis B hastalığındaki progresyonun geç yaşlarda bekleniği ülkeler için geçerlidir (16).

Düzenli takibe gelmeyen, ilaçını düzgün almayan ve bu nedenle eksik tedavi edilen hastalar maliyet-etkinlik analizlerine katılmayan alt gruptur. Bu noktada hastaların ilaç ve takip uyumlarını da dikkate alan çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların etkinliğine inanmadıkları veya tedavi sırasında değiştirmeye ihtiyacı duyulabilen tedavilere uyumları daha düşük olmaktadır. Bu noktadan yola çıkılarak ABD'de Han ve arkadaşları tarafından sigorta şirketlerinin topladığı ilaç uyum verileri de dikkate alınarak bir çalışma düzenlenmiştir. Hepatitis B'de birinci sırada önerilmeyen (lamivudin ve adefovir) tedavileri alan 916 hastanın verisi ile önerilen (entekavir ve tenofovir) tedavileri alan 825 hastanın verisi karşılaştırılmıştır. Sonuçta güclü tedavileri alan hastalarda ilaç uyumunun iki kat fazla olduğu (OR:2,09; p<0,01) bulunmuştur. Hastaneye yataş sıklığı güclü tedavileri alanlarda daha az bulunmuştur (IRR:0,59; p=0,005). Ancak genel maliyyette bir farklılık tespit edilmemiştir (1.214 \$ - 1.332 \$; p=0,156) (17).

Hepatitis B tedavisi sırasında direnç gelişmesi nedeni ile ilaç değişikliğine gidilmesi gerekebilmektedir. Ayrıca tenofovir kullanan hastalarda kemik yoğunluğunun takibi ve adefovir alanlarda böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmektedir. Colombo ve arkadaşları bu iki takip parametresini de dikkate alarak adefovir, lamivudin, telbivudin, entekavir, tenofovir ve pegile-interferon tedavilerinin 10 yıllık takipteki maliyet etkinliğini Markov model kullanarak incelemiştir. Modelde

gerekli olan hastalarda tedavi değişiklikleri de hesaplamalara dahil edilmiştir. Sonuçta tenofovir monoterapisinin en maliyet etkin yöntem (ICER 31.291 €) olduğunu bulmuşlardır. En sık tartışılan yöntem olan hastalarda tedaviye lamivudin ile başlanması ve direnç gelişmesi halinde tenofovir'e geçilmesinin maliyetinin daha yüksek olduğu da (ICER: 44.243 €) tespit edilmiştir (18).

Toy ve arkadaşlarının ülkemiz koşulları, genotip D'ye ait progresyon hızları ve 2009 yılı maliyetleri dikkate alınarak yapılan çalışmasında Türkiye için hepatitis B'de en maliyet etkin tedavi yöntemi araştırılmıştır. Çalışmada Ankara Üniversitesi ve Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde takip edilen 1.354 hastanın bazal verileri değerlendirilmeye alınmıştır. Hastalar HBeAG pozitif/negatif ve sirotik/sirotik olmayan olarak 4 grupta incelenmiştir. Hasta kohortunda lamivudin, adefovir, tenofovir, entekavir, pegile-interferon, gerekli hastalarda kurarma tedavileri ve sağlık bakanlığının uygulama tebliğindeki (SUT) yol haritası tedavisinin uygulanmasının etkileri 20 yıllık Markov model projeksiyonu kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara 20 yılda beklenen siroz, hepatosellüler kanser, karaciğer nakli ve ölüm oranları ve bu sonuçların maliyetleri de dahil edilmiştir. Sonuçta en yüksek QALY değerinin tenofovir veya entekavir mono-tedavisi ile elde edildiği (16,8 yıl) bulunmuştur (Resim 4). Maliyet açısından bakıldığında en maliyet etkin yöntemin tenofovir monoterapisi olduğu (ICER: 15.573 YTL) tespit edilmiştir. Tartışılan SUT yönteminin maliyetinin de 15.828 YTL olduğu ancak elde edilen QALY değerinin 12,2 yılda kaldığı görülmüştür (Tablo 1) (19). Dikkat edilmesi gereken bir başka detay da tenofovir ve entekavir tedavilerinin maliyeti Türkiye'de kişi başına düşen milli gelirin 1 katının (2013 için 18.000 \$) altında kalmaktadır ve maliyet-etkinlik açısından oldukça uygun seçeneklerdir.

Yapılan birçok çalışmaya rağmen maliyet etkinlik analizlerinde ideal kaliteye henüz ulaşlamamıştır. Hastaların klinik özellikleri, ailede hepatosellüler kanser varlığı veya alkol kullanımı genellikle göz ardı edilmektedir. Interferon tedavisi alan hastalarda görülen geç anti-HBs serokonversyonunun maliyete olan etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Geriatrik hastalarda veya başka nedenlerle sağ kalımında azalma beklenen hastalarda hepatitis B tedavisinin etkinliğinin ve maliyetinin araştırılması da gerekmektedir.

Maliyet-etkinlik analizleri zamana, ekonomik koşullara, tedavi edilen toplumun sosyal yapısına, göç alışkanlıklarına, eğitim düzeyine göre büyük farklılıklar göstermektedir. Ekono-

Tablo 1. Türkiye'de Hepatit B tedavisinde kullanılan tedavi alternatiflerinin maliyet etkinlik analizi

	Maliyet (TL)	KSYY	Ek Maliyet	KSYY Fark	1 KSYY Maliyeti
SUT	94.792	12,2	46.593	2,9	15.828*
TDF	165.902	16,8	117.704	7,6	15.573*
Peg-INF+TDF	161.091	14,9	112.892	5,6	20.015
Doğal seyir	48.198	9,3	-	-	-
LAM	72.664	9,9	24.466	0,6	38.354
LAM+TDF	122.587	12,1	74.389	2,9	26.097
LAM+ADV	168.535	12,2	120.337	2,9	41.504
ETV	218.061	16,8	169.863	7,6	22.474

SUT: Sağlık uygulamaları tebliği, TDF: Tenofovir dipivoksil fumarat, Peg-INF: Pegile interferon, LAM: Lamivudine, ADV: Adefovir, ETV: Entekavir, KSYY: Kalitesi sağlanmış yaşam yılı (QALY) * p>0.05;

mik kriz sırasında veya bir ilaçın ilk piyasaya sürüldüğü ve pa-hali olduğu zamanda yapılan analizler birkaç yıl içinde geçerliliğini yitirebilmektedir. Bu nedenle her şeyden önce her ülke kendi koşullarını dikkate alarak, değişen ekonomik gös-

tergeleri de takip ederek tekrar tekrar maliyet etkinlik analizleri yapmalıdır. Ayrıca sağlık sigortası sistemleri yapılmış analizleri dikkate alarak gerekli düzenlemeleri zaman kaybetmeden yapmalıdır.

KAYNAKLAR

- Dünya Bankası. Google Public Data - Dünya Kalkınma Göstergeleri. 2012 October 2012 [cited 2012; Available from: <http://www.google.com/publicdata/>.
- OECD-Factbook. The Organisation for Economic Co-operation and Development 2011 2011; Available from: <http://www.google.com/publicdata/>.
- Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1990;113:147-54.
- Detsky AS. Using cost-effectiveness analysis to improve the efficiency of allocating funds to clinical trials. Stat Med 1990;9:173-84.
- Wouterse B, Huisman M, Meijboom BR, et al. Modeling the relationship between health and health care expenditures using a latent Markov model. J Health Econ 2013;32:423-39.
- Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, et al. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. Value Health 2008;11:527-38.
- Noyes K, Holloway RG. Evidence from cost-effectiveness research. NeuroRx 2004;1:348-55.
- Arnold DT, Bentham LM, Jacob RP, et al. Should patients with abnormal liver function tests in primary care be tested for chronic viral hepatitis: cost minimisation analysis based on a comprehensively tested cohort. BMC Fam Pract 2011;12:9.
- Rein DB, Lesesne SB, Smith BD, et al. Models of community-based hepatitis B surface antigen screening programs in the U.S. and their estimated outcomes and costs. Public Health Rep 2011;126:560-7.
- Wong WW, Woo G, Jenny Heathcote E, Krahn M. Cost effectiveness of screening immigrants for hepatitis B. Liver Int 2011;31:1179-90.
- Day FL, Karon J, Rischin D. Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. J Clin Oncol 2011;29:3270-7.
- Zurawska U, Hicks LK, Woo G, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol 2012;30:3167-73.
- Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, et al. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. Obstet Gynecol 2011;118:655-62.
- Guo Y, Zhang W, Zhang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of preventing mother-to-child transmission of hepatitis B by injecting hepatitis B immune globulin. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:1363-9.
- He J, Bowen JM, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B in Canada. Value in health. Value Health 2012;15:894-906.
- Hulstaert F, Schwierz C, Nevens F, et al. Should chronic hepatitis B be treated as early as possible? Int J Technol Assess Health Care 2013;29:35-41.
- Han SH, Jing W, Mena E, et al. Adherence, persistence, healthcare utilization, and cost benefits of guideline-recommended hepatitis B pharmacotherapy. J Med Econ 2012;15:1159-66.
- Colombo GL, Gaeta GB, Viganò M, Di Matteo S. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. Clinicoecon Outcomes Res 2011;3:37-46.
- Toy M, Onder FO, Idilman R, et al. The cost-effectiveness of treating chronic hepatitis B patients in a median endemic and middle income country. Eur J Health Econ 2012;13:663-76.