

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**NAİV KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA
LAMİVUDİN VE ADEFOVİR DİPİVOKSİL
MONOTERAPİLERİNİN MALİYET -ETKİNLİK
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Dr. Hakan ERAYDIN

DİYARBAKIR-2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ ve AMAÇ :	1
GENEL BİLGİLER :	3
MATERYAL ve METOD :	26
BULGULAR :	29
TARTIŞMA :	36
SONUÇ :	41
ÖZET :	42
ABSTRACT :	43
KAYNAKLAR :	45 - 53

KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

Ade : Adefovir dipivoksil

Ar-Ge : Araştırma ve geliştirme

DNA : Dezoksiribon kleik asit

HAİ : Histolojik aktivite indeksi

HBV : Hepatit B virüs

HCC : Hepatosellüler karsinom

IFN : İnterferon

KHB : Kronik hepatit B

KHC : Kronik hepatit C

KHD : Kronik hepatit D

Lam : Lamivudin

MHC : Major histokompatibilite kompleksi

NK : Natural killer

PCR : Polimerase chain reaction

RNA : Ribonükleik asit

USG : Ultrasonografi

ÖNSÖZ

İlaç harcamaları, gelişmiş ülkelerde toplam sağlık harcamalarının küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sağlık harcamalarının büyük kısmını teşkil etmektedir. Bu nedenle, kronik hepatit B tedavisinde farklı seçeneklerin maliyet-etkinliğini araştırmak için bu çalışma planlandı.

Uzmanlık eğitimim süresince üniversitemizde asistanı olmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Celal Ayaz'a,

Her konuda bana destek olan ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Salih Hoşoğlu'na,

Tezimin tamamlanmasında büyük katkıları olan tez danışmanım, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. M. Kemal Çelen'e,

Ayrıca tezimin istatistiksel analizinin yapılmasında, ilgi ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Ömer Satıcı'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Klinik açıdan kazanmış olduğum tecrübeler için bütün hastalarımın teşekkür ederim.

Dr. Hakan Eraydın

Diyarbakır -2008

GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B, tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Yaklaşık iki milyar kişi HBV ile enfekte olmuştur. Bunun yaklaşık 400 milyon unda kronik taşıyıcılık belirlenmiştir. Bu hastaların % 15-40'ında karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi hepatik komplikasyonlar gelişebilmektedir (1). Yaygın immunizasyon, kan ve kan ürünlerinin test edilmesi ve cinsel ilişki de korunma önlemlerinin artırılması hepatit B enfeksiyonunu önemli derecede azaltmıştır. Buna karşın çok sayıda taşıyıcı ve kronik hepatit B hastasının varlığı nedeniyle hepatit B'nin önemi devam etmektedir. Dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri de kronik hepatit B'dir (2, 3). Her yıl yaklaşık 250 bin kişi HBV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından ölmektedir (4). Ülkemizde de viral hepatit B'nin halen üç milyon kadar taşıyıcısı mevcuttur.

Kronik hepatit B, topluma maliyeti yüksek olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Ayaktan tedavisi mümkün olmasına rağmen, orantısız şekilde büyük bir ekonomik yüke neden olmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde doğrudan maliyetin büyük bölümünü hastane yatışları oluşturmakta, ilaç harcamaları önemli bir yer tutsa da doğrudan maliyetin yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere ise, ilaç maliyeti maliyetlerin daha büyük bir yüzdesini oluşturmaktadır.

Dünyadaki diğer ülkelere olduğu gibi ülkemizde de sağlık için ayrılan bütçe sınırlıdır. Mevcut kaynaklar sınırlı olduğundan, bunların mümkün olan en iyi şekilde kullanılması gereklidir. Bu nedenle, ilaçların akılcı bir biçimde kullanılması için, etkinlik ve güvenilirliğin genel değerlendirmesinin yanı sıra ilaçla ilgili ekonomik değerlendirmelerin de yapılması gerekmektedir (5).

Sonuç olarak, sağlık bütçesi ve paralelindeki ilaç bütçesine, toplam bütçeden ayrılacak olan pay, son yıllarda yöneticilerin ellerinde ola n kaynakları daha maliyet-etkin seçeneklere yöneltmektedir. Dolayısıyla farmakoekonomik incelemelere olan ihtiyaç da gün geçtikçe artmaktadır (6).

Sağlık harcamalarına ayrılan payın sınırlı olduğu ölkemizde kaynakların dağılımına bilimsel veri sağlamak için maliyet analizlerinin yapılması önemlidir.

Bu çalışmada kronik hepatit B'nin tedavisinde kullanılan lamivudin ve adefovir dipivoksil monoterapilerinin, dört yıllık süre zarfında, maliyet-etkinlik analizinin karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KRONİK HBV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

HBV tedavisinde hedeflenen amaçlar ve etkinliğin değerlendirilmesi

- 1) HBV replikasyonunun supresyonu
 - Serumdan HBV-DNA'nın temizlenmesi (hibridizasyon)
 - HBeAg kaybı $\pm$ Anti-HBe oluşması
- 2) Karaciğerde düzelme
 - Serum ALT düzeyinin normalleşmesi
 - Biyopside nekroinflamatuvar aktivitede azalma
- 3) HBV'nin eradikasyonu
 - HBsAg kaybı $\pm$ Anti-HBs oluşumu
 - Serumdan HBV-DNA'nın temizlenmesi (PCR ile)
 - Karaciğerden HBV-DNA'nın temizlenmesi (PCR ile)
- 4) Siroz ve hepatosellüler kanserin önlenmesi, yaş am süresinin uzaması
- 5) Bulaştırıcılığın azaltılması
- 6) Serum ALT düzeyinin kalıcı normalizasyonu.

İNTERFERONLAR

Standart interferonlar

IFN'lar geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Türe özgü olup üç tipi mevcuttur.

Alfa interferon: Çoğunlukla monositler ve trasforme B lenfositler tarafından bazı antijenler ve virusların uyarısıyla üretilir. Klinik kullanımı en yaygın olan IFN'dur.

Beta interferon: Viruslar ve poliribonükleotidlerin uyarısıyla fibroblastlardan salgılanır.

Gama interferon: Antijen veya fitohemaglutinin gibi mitojenlerin uyarısıyla T lenfositlerince salgılanır. Alfa ve beta IFN'a göre immünomodülatuar etkisi daha fazla, antiviral etkisi ise daha azdır. Daha toksiktir.

IFN'ların başlıca antiviral, immünomodülatuar ve antiproliferatif etkileri mevcuttur.

Antiviral etki ile virusun hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe eder. IFN'lar hücre içinde antiviral prosedürü, bazı hücre içi enzim konsantrasyonlarını artırarak indükler. Bunlardan oligoadenil sentetaz, endonükleaz aktivasyonuna neden olarak viral RNA'nın tahribatına, protein kinaz ise fosforilasyon yoluyla protein sentezinin azalmasına neden olur. Özetle IFN, viral enfeksiyonu sınırlar, yayılmasını önler (7, 8).

İmmünomodülatuar etki: Hücresel immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma, NK hücre aktivitesini artırma gibi immünomodülatuar etkileri mevcuttur. IFN, hepatosit yüzeyinde MHC klas 1 moleküllerini artırarak enfekte hepatositin yüzeyindeki virus antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve enfekte hepatositin yok edilmesini sağlar (7, 8).

Antiproliferatif etki: IFN'lar normal hücrede reversibl, neoplazik hücrede irreversibl sitostaz yaparlar. Onkogen virusların transforme edici etkisini inhibe ederler. Bu etki ile HBV'ye bağlı HCC gelişmesini önleyebilirler (8).

Farmakokinetik özellikleri: IFN- α 'nın intramusküler veya subkutan enjeksiyondan sonra % 80'den fazlası emilir. Plazma düzeyleri doz ilişkilidir, 4-8 saat içinde pik yapar, 18-36 saat sonra bazal değere döner. IFN sistemik olarak verildikten sonra solunum sistemi, beyin-omurilik sıvısı, göz ve beyin dokusunda düşük düzeyde bulunur. IFN- α ve IFN- β intravenöz olarak verildikten sonra hızla atılır. Lökosit ve rekombinant IFN- α türleri yaklaşık 2-4 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir. IFN,

çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücrel uptake ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası, akciğer gibi organlar tarafından metabolize edilerek atılır. Az miktarda biyolojik olarak aktif IFN idrarla atılır (9).

Endikasyonları: IFN'lar KHB, KHC ve KHD tedavisinde kullanılmaktadır.

Kontrendikasyonları: Dekompaze siroz, ciddi kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, intihar eğilimi olan hastalar, ciddi lökopeni veya trombositopeni, gebelik veya laktasyon, otoimmün hastalıklar (otoimmün hepatit, crohn hastalığı, ülseratif kolit), reproduktif dönemdeki bir kadının tedavi süresince efektif kontrasepsiyon kullanmayı kabul etmemesi (10, 11).

IFN'nun yan etkileri: Erken dönemde; tedavinin 1-2. haftasında görülen ateş, üşüme, titreme, miyalji, artralji ve baş ağrısı gibi gripal enfeksiyon benzeri (flu -like syndrome) bulgularla karakterize olan ve hemen hemen her vakada görülen bir tablo hastalarda görülür. İlk enjeksiyondan sonra 4-6 saat içinde ortaya çıkar ve 5-10 saat içinde kendiliğinden geçer. Bulgular 5-6 enjeksiyondan sonra giderek azalır.

Uzun dönemde; halsizlik, kas ağrısı, asteni, anoreksi, bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi, artralji, irritabilite, konsantrasyon kaybı, somnolans ve depresyon gibi yan etkiler tedavi ilerledikçe görülmeye başlanır. Çoğunlukla verilen doza bağlıdır, doz ayarlaması ile ortadan kalkar. Enfeksiyonlara meyli fazla olan hastalarda IFN bakteriyel enfeksiyon riskini arttırabilir (7, 8, 12). Daha nadir görülen yan etkileri ise; konvülsiyon, vertigo, döküntü, akut psikotik reaksiyonlar, tiroidit, akut renal yetmezlik, akut miyokardit ve jeneralize bakteriyel enfeksiyonlardır. Ayrıca, % 3-5 oranında tiroid disfonksiyonu yapıp otoantikorların ortaya çıkışını indükler. Altta yatan bir otoimmün hepatit varsa bunu alevlendirir. IFN oldukça sık fakat genellikle hafif düzeyde reversibl kemik iliği depresyonu yapar. Hafif trombositopeni ve/veya lökopeni, anemi görülür. Alkalen fosfataz, üre ve kreatinin yükselmesi gözlenir (13).

İnterferon tedavisi verilen hastalarda, nötrofil sayısı $750/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısı $70.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse interferon dozu yarıya düşürülmelidir. Nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ olursa tedavi kesilmelidir. Takipte bu parametrelerde düzelme olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilebilir (14, 15).

KHB'de IFN tedavisi: IFN için en uygun zaman replikasyon döneminin immünaktivasyon dönemidir. Yani amaç faz II'den faz III'e geçişi önlemek, replikatif virüsü hepatositlerden temizlemek ve progressiv karaciğer harabiyetini durdurmaktır (16).

IFN tedavisine cevabı olumlu etkileyen faktörler: Yüksek ALT (>100 IU/ml) düzeyi, düşük HBV-DNA (<200 pg/ml) düzeyi, yetişkin yaş, kısa enfeksiyon süresi, kadın cinsiyet, heteroseksüellik, kronik aktif hepatit histopatolojisi, dört aydan uzun süreli tedavi, normal immün sistem ve zenci olma durumudur (12, 17).

Pegile İnterferonlar

Etki mekanizması: Peg-IFN'ların etki mekanizması standart IFN'lar ile aynıdır. Standart IFN- α 2b'nin yarılanma ömrünün 7-9 saat olmasına karşın, Peg-IFN- α 2b'nin yarılanma ömrü 40 saattir. Benzer şekilde standart IFN- α 2a'nın yarılanma ömrü 6-9 saat iken, Peg-IFN- α 2a'nın serum yarılanma ömrü 72-96 saattir (18).

Peg-IFN- α 2a karaciğerde metabolize edilir, Peg-IFN- α 2b başlıca böbrek yoluyla atılır. 40 kd Peg-IFN- α 2a kan ve intersiyel sıvıda dağılım gösterirken, 12 kd Peg-IFN- α 2b daha geniş bir dağılım gösterir. Peg-IFN- α 2b'nin dozu vücut ağırlığına göre ayarlanırken, Peg-IFN- α 2a uygulamasında kiloya göre doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (19, 20).

Yan etkiler: Peg-IFN tedavisi sırasında görülen yan etkilerin tipi ve sıklığı standart IFN tedavisi sırasında görülen yan etkilere benzerlik göstermektedir (21, 22). Başlangıçta uygulama sonrası; halsizlik, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, üşüme, titreme

ve ateş gibi grip benzeri semptomlar görülebilir. Bu belirtiler genellikle 1-2 gün sürer, nadiren iki haftadan uzun devam edebilir. Asetaminofen (<4 g/gün) veya nonsteroid antienflamatuar kullanımı semptomların hafifletilmesinde yararlıdır. Tedavi sırasında nötropeni veya trombositopeni gelişebilir. Nötrofil sayısı $750/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse interferon dozu yarıya düşürülmelidir. Doz azaltımı ile genellikle nötropeni düzelir, eğer nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olursa, tedavi kesilmelidir (15). Trombositopeni de Peg - IFN'nun dozunun azaltılması ile düzelebilir, eğer trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ olursa IFN tedavisi kesilmelidir (14).

LAMIVUDİN

Etki mekanizması: Bir nükleozid analogu olan lamivudin, hepatit B virusuna karşı potent etkilidir. Lamivudin selektif ve spesifik viral DNA replikasyonu inhibitörüdür. HBV-DNA polimerazı inhibe etmekte ve yeni sentezlenmiş HBV-DNA zincirini sonlandırmaktadır. Lamivudin gelişmekte olan DNA zincirine bir kez dahil olduktan sonra, zincire başka nükleozidler eklenememekte ve zincirin gelişimi durmaktadır (23). Lamivudin, HBV replikasyonunu çok etkin biçimde bloke etmektedir. Ancak hücre içinde replike olmayan ve viral mRNA sentezini yürüten covalently closed circular (ccc) DNA'ya etkisi olmamaktadır. Bu nedenle lamivudin kullanıldığı sürece replikasyon baskılanmakta ve serumda HBV-DNA negatif olmaktadır. Ancak kısa süreli kullanımlarda ilaç kesildiğinde, replikasyon kaldığı yerden devam etmektedir.

Farmakokinetik özellikleri: Oral alındığında % 86 oranında emilir. İlacın yaklaşık % 70'i idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (24).

Endikasyonları ve pozoloji: 12 ay süreyle verilen hastaların % 16-18'inde HBeAg serokonversiyonu meydana gelir, bu oran plasebo grubunda % 4-6'dır.

Tedavi süresi iki yıla uzatılırsa HBeAg serokonversiyonu % 27, üç yıla uzatılırsa % 40'dır (25). Lamivudin ile beş yıl tedavi edilen hastalarda ise HBeAg serokonversiyonu % 50'dir. Tedavi ile ALT normalizasyonu hastaların % 41 -72'sinde görülür. Bununla beraber tedavi kesildikten sonra hastaların % 90'ında relaps gelişmektedir. Lamivudin tedavisinde önemli bir sorun tedavi seyrinde direnç gelişimidir. Lamivudin ile tedavi süresi ne kadar uzunsa YMDD mutant suş gelişme riski de o kadar fazladır. Bu direnç birinci yılda % 15 -32, ikinci yılda % 38, üçüncü yılda % 56 ve dördüncü yılda % 67 oranına ulaşmaktadır (26).

Kontrendikasyonları: Kesin gerekli görülmedikçe gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

Yan etkiler: IFN- α 'nın aksine lamivudin iyi tolere edilir, yan etkileri oldukça azdır. Dekompanse siroz hastalarında bile güvenle kullanılabilir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik ve yorgunluktur (25, 27). Nadir yan etkileri pankreatit ve laktik asidozudur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (28).

ADEFOVİR DİPİVOKSİL

Etki mekanizması: Adenozin monofosfatın nükleotid analogu olan adefovir dipivoksil, adefovirin oral yolla kullanılan bir prodrug formudur. Hem revers transkriptazı hem de DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebilir ve terminal zinciri meydana getiren DNA içerisine girer. Klinik çalışmalarda adefovirin sadece "wild tip" virusları etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda lamivudine dirençli HBV mutantlarına da etki ettiği gösterilmiştir. Oral emilimi iyi olup, günde tek doz kullanıma olanak veren bir antiviraldir (29).

Farmakokinetik özellikleri: Oral alınmasından sonra böbrek, karaciğer ve barsak dokuları başta olmak üzere pek çok dokuya yüksek konsantrasyonlarda

dağıldığı gösterilmiştir. İlaç vücutta birikmez. Adefovir, yaklaşık 12-36 saat hücre içi yarılanma ömrüne sahiptir. Başlıca böbrek yoluyla, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile değişmeden atılır. Bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (30).

Endikasyonları ve pozoloji: KHB hastalarının tedavisinde tek başına kullanılmaktadır. Adefovir 10 mg/gün dozunda kullanılmak üzere A.B.D. ve Avrupa Birliği ülkelerinde ruhsatlandırılmıştır (29). Ülkemizde de 2004 yılında Hepsera (Er-kim) ticari ismiyle 10 mg'lık tabletler şeklinde kullanıma sunulmuştur. Ancak adefovir, lamivudine göre oldukça pahalıdır, bu nedenle maliyet yarar hesabı iyi yapılmalıdır.

Yan etkiler: Adefovirle ilgili başlıca sorun nefrotoksik etkiye sahip olmasıdır . Bu toksik etki 30 mg veya daha yüksek dozlarda sık gelişir. Serum kreatininde artışa neden olur (29). Ayrıca halsizlik, bulantı, şişkinlik, diyare, dispepsi, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi yakınmalar olabilir. Adefovir direnci düşük orandadır. Adefovire dirençli mutantlar (rtN236T), HBeAg pozitif hastaların 96 haftalık takiplerinden sonra % 1 -6 oranında bildirilmiştir (31, 32).

DİĞER NÜKLEOZİD ANALOGLARI

Entekavir: Hepatit B virüsünün potent ve selektif inhibitörü olup , karbosiklik deoksiguanozin analogudur. Hücresel kinazlar ile fosforile olur. Lamivudine dirençli HBV suşlarına invitro etkilidir. Biyoyararlanımı çok iyidir. Baraclude™ ticari ismi ile bulunur. 0.05 mg/mL (210 mL) oral solüsyon ve 0.5 mg, 1 mg tabletleri vardır (37).

Emtrisitabin (FTC): FTC, HBV ve human immunodeficiency virusa (HIV) karşı potent antiviral etkisi olan sitozin nükleozid analogudur (38).

Deoksitimidin: Doğal olmayan beta-L-enantiomer nükleozid serisine aittir. HBV replikasyonuna karşı potent, spesifik ve selektif etkilidir (27).

Klevudin: Klevudin bir primidin nükleozid analogudur. HBV replikasyonunun potent bir inhibitörüdür. İn vitro çalışmalar, aynı zamanda lamivudin dirençli HBV mutantlarına karşı etkili olduğunu göstermektedir.

Telbivudin: HBV'ye spesifik inhibitör etkili bir nükleoziddir. Lamivudin gibi hemen hemen hiç yan etkisi yoktur (39).

Famsiklovir: "Reverse transcriptase" enzim inhibisyonuna ek olarak, viral DNA'ya girerek stabil olmayan DNA molekülünün oluşmasını da önlemektedir. Lamivudin'de olmayan bu ikinci etkisi sayesinde ccc-DNA sentezini de azalttığı bildirilmiştir.

KRONİK B HEPATİTİNİN GÜNCEL TEDAVİSİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin Kasım-2007 Tarihli II. Viral Hepatit

Tanı ve Tedavi Rehberi'ne Göre KHB Hastalarında Tedavi (33-36, 40-54) :

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kimler tedavi edilmelidir ?

HBeAg pozitif hastalar : ALT seviyesi normalin iki katını aşan hastalar spontan HBeAg serokonversiyonu yönünden altı ay izlenir ve altı ay sonunda ALT hala yüksek, HBV-DNA $\geq 10^5$ kopya/mL, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitesi ≥ 4 ise tedavi düşünülür.

ALT seviyesi normal ile iki kat arasında olan hastalar 40 yaş üzerinde ise biyopsi yapılmalı ve fibroz ≥ 1 olanlar tedavi edilmelidir.

ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır.

HBeAg negatif hastalar : HBeAg negatif, HBV-DNA seviyesi $\geq 10^4$ kopya/ml (2000 IU/ml), biyopside kronik hepatit bulunan (HAI ≥ 4 ve/veya fibroz ≥ 2) ALT normal ya da yüksek hastalar tedavi edilmelidir.

Siroz hastaları : Kompanse sirozu olan hastalar HBV-DNA $\geq 10^3$ kopya/ml ise tedavi edilmelidir. Kompanse siroz hastalarında ALT yüksek ise diğer nedenler dışlandıktan sonra, HBV-DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir. Dekompanse sirozu olan hastalar HBV-DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir.

Ekstrahepatik bulguları olan hastalar : Hepatit B enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik hastalığı olanlarda, aktif HBV replikasyonu varsa , antiviral tedavi düşünülmelidir.

Kronik hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir ?

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler (Biyokimyasal yanıt, Virolojik yanıt, Histolojik yanıt ve Tam yanıt) vardır.

Primer yanıtsızlık: En az 24 hafta tedavi uygulanan bir hastada, HBV -DNA seviyesinin 2 log IU/ml seviyesinden daha az düşmesidir.

Biyokimyasal Yanıt : Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.

Virolojik Yanıt : Başlangıçta HBeAg pozitif olgularda, HBeAg'nin kaybı ve serumda HBV-DNA seviyesinin PCR yöntemiyle ölçülemeyecek seviyeye kadar düşmesidir.

Histolojik Yanıt : Histolojik aktivite indeksinde, tedavi öncesine kıyasla, en az iki puanlık azalma ve tedavi öncesi biyopsideki fibroz s korunda belirgin iyileşme olmasıdır.

Tam Yanıt : Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavinin kesilmesi sırasındaki elde edilen yanıttır.

Kalıcı Yanıt: Tedavi kesildikten altı ile 12 ay sonrası elde edilen yanıttır.

HBV-DNA'sı yüksek (HBeAg pozitif için, HBV-DNA>20.000 IU, HBeAg negatif için HBV-DNA>2.000 IU), ALT'si normal olgularda strateji ne olmalıdır ?

HBV-DNA'sı yüksek ama ALT değerleri sürekli normal olan (ve siroz olmayan) hastalar 3–6 aylık dönemlerle izlenmeli ama tedavi verilmemelidir . Hastaların ALT seviyesinde 1–2 katlık hafif yükselmeler gözleendiğinde, izlemler daha sık (1 -3 ay) aralıklarla yapılmalıdır. Bu gruptaki genç hastalar için (< 30 yaş) biyopsiye gerek yoktur. Ancak 40 yaşın üzerinde olanlara karaciğer biyopsisi önerilir. Biyopside orta/ileri derecede inflamasyon (≥ 4) ya da anlamlı derecede fibroz (≥ 2) saptananlar için tedavi planlanır.

HBeAg pozitif, KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları ve tedavi süresi ne olmalıdır ?

HBeAg pozitif hastalarda Standart İnterferon alfa, Pegile İnterferon alfa-2a ve 2b, Lamivudin, Adefovir ve Entekavir ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır.

Tablo 1. HBeAg pozitif KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	24-48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	24-48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl*

* Tedavi serumda AntiHBe oluşuktan sonra, en az altı ay sürdürülür.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

HBeAg negatif, KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları ve tedavi süresi ne olmalıdır ?

Tablo 2. HBeAg negatif KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	En az 1 yıl*
Adefovir	10 mg/gün	En az 1 yıl*
Entekavir	0.5 mg/gün 1.0 mg/gün**	En az 1 yıl*

* Tedavi süresi belirsizdir.

**Lamivudin refrakter veya lamivudine dirençli hastada

Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV-DNA, ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir ?

Pegile IFN alan hastalar : İlk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV-DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar: Tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır. HBV-DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT bakılır. ALT düzeyinde yükselme saptanan olgularda HBV-DNA ölçülmelidir.

HBV-DNA ilk üç ay boyunca erken relapsı saptayabilmek açısından her ay bakılmalı, daha sonra yanıtızlarda her üç ayda bir, yanıtı olgularda altı ayda bir bakılmalıdır.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin takibi nasıl olmalı ?

Antiviral ilaç başlanan hastalara 3-6 ay ara ile HBV-DNA ölçümü yapılır.

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir :

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi altındayken HBV-DNA düzeyinde $>1 \log_{10}$ IU/L artış,
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi altındayken ALT değerinde yükselme ,
3. Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi,
4. HBV-DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi .

Antiviral tedavi başarısızlığı iki tip olabilir :

1. Primer: Antivirale başlandıktan üç ay sonra HBV-DNA düzeyinde $< 2 \log_{10}$ düşme olması,
2. Sekonder: Antiviral ilaç alan hastada HBV -DNA düzeyinde yükselme olması ($> 1 \log_{10}$) : Birer ay ara ile iki tane laboratuvar testi ile ispatlanmalı .

Kronik Hepatit B enfeksiyonunda “Antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi” halinde izlenecek yol ne olmalıdır ?

Kurtarma tedavisine erken başlanmalıdır (Virolojik breakthrough saptandığı anda). İlaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır. Yeni bir ajan başlanmadan önce, her hastaya uyumsuzluk ile dirençli virüslerin ayırt edilmesi için, antiviral direnç düşünülen olgularda direnç mutasyonları araştırılmalıdır.

Lamivudin direnci gelişenler : Lamivudin dirençli enfeksiyonda en uygun tedavi seçeneği adefovir eklenmesidir. Entekavir kullanılabilir, ancak çapraz direnç artış riski nedeniyle en uygun seçenek değildir. Lamivudin dirençli mutantlar entekavir direncini artırabileceği için lamivudin kesilmelidir.

Pegile interferon kullanılabilir ancak zayıf etkinlik ve yüksek rebound vardır.

Adefovir direnci gelişenler : Adefovir monoterapisinde gelişen dirençte lamivudin veya entekavir tedaviye eklenerek kullanılabilir. Daha önce lamivudin direnci öyküsü nedeniyle, lamivudin tedavisi kesilip adefovire geçilen hastalarda, adefovir direnci gelişirse tedaviye lamivudin tekrar eklenebilir. Ancak yanıtın süresi net değildir ve lamivudin dirençli mutasyonlara tekrar rastlanabilir. Bu olgularda lamivudin yerine entekavir (1 mg/gün olarak) tedaviye eklenebilir.

Lamivudin+adefovir kombinasyonuna dirençli enfeksiyonda tenofovir kullanılabilir.

Entekavir direnci gelişenler : İn vitro çalışmalar, entekavir direnci olanlarda lamivudin direncini de göstermiştir. Adefovir ve tenofovir hassastır. Öncelikle adefovir kullanılabilir.

Tedaviye yanıtızsız (direnç olmaksızın) KHB enfeksiyonlu hastalarda strateji ne olmalıdır ?

İnterferon, pegile interferon tedavisine yanıtızsız hastalar nükleoz(t)id analogu antivirallerle tedavi edilmelidir. Lamivudin tedavisine yanıtızsız hastalarda, lamivudin kesilerek, bir başka tedavi seçeneğine (Pegile interferon, adefovir, entekavir, vb.) geçilmesi önerilmektedir.

Adefovir yanıtızsız hastalarda, adefovir kesilerek, bir başka tedavi seçeneğine (Pegile interferon, lamivudin, entekavir, vb.) geçilmesi önerilmektedir.

Entekavir yanıtızsız hastalarda, entekavir kesilerek bir başka tedavi seçeneğine (Pegile interferon, adefovir veya lamivudin vb.) geçilmesi önerilmektedir.

Direnç gelişmeksizin konvansiyonel interferonun, Pegile interferonların, Lamivudinin, Adefovirin, Entekavirin erken kesilmesi sonucunda yanıtızsız olan olgularda tedavi ne olmalıdır ?

Aynı ilaçla ya da bu endikasyonda ilk seçenek olan farklı bir ilaçla tekrar tedavi başlanabilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir ?

Pegile interferon + lamivudin tedavisinin kronik hepatit B’de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Naiv hastalarda pegile interferon ve antivirallerin kombinasyonunun antivirallere göre klinik yararı gösterilmemiştir. Antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir.

Kompanse sirozda tedavi ne olmalıdır ?

Tedavide lamivudin, adefovir veya entekavir başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olm amalıdır.

Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan ileri fibroz lu ya da iyi kompanse sirozlu hastalarda yakın izlemle verilebilir. Hepatik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.

Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır ?

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği ile çalışılmalıdır. Lamivudin, adefovir, entekavir tedavisi uygulanabilir. Lamivudin yüksek dirençten dolayı ilk tercih olmamalıdır. Pegile interferonlar kontrendikedir.

Farmakoekonomi Kavramı

Farmakoekonomi, maliyet-etkinlik (cost-effectiveness), maliyet-minimizasyon (cost-minimization), maliyet-fayda (cost-benefit), maliyet-yararlanım (cost-utility) analizlerine başvurarak, aynı terapötik sınıftan değişik farmasötik ürünleri kıyaslayan veya bir tedavi yöntemini, cerrahi girişimi alternatifleri ile karşılaştıran, hatta bazen bazı eczacılık hizmetlerinin kurulmasının yararlarını ortaya koymak veya bu servisleri birbirleriyle kıyaslamak için kullanılan, sağlık ekonomisinin alt dalı olarak ortaya çıkmış bir disiplindir. Bazen, bu kavram, sonuçların araştırılması (outcomes research) olarak da tanımlanır (55, 56).

Farmakoekonomik analizlerin kullanıldığı iki temel alan vardır. Bunlardan birincisi, ekonomik değerlendirme (maliyet-etkinlik, maliyet-fayda, maliyet-yararlanım analizleri), ikincisi ise, ilaç pazarının düzenlenmesi (örneğin: fiyat kontrolü, paralel ticaret, Ar-Ge ve patentler gibi) dir. Aynı zamanda, farmakoekonomik incelemelerin, yine ilaç pazarının düzenlenmesinde önemli bir öge olan, geri ödemelerin gerçekleştirilmesinde kullanımı da gün geçtikçe artmaktadır (57).

Farmakoekonomik araştırma, tıbbi programların, hizmetlerin veya tedavi yöntemlerinin, maliyetlerini, risklerini ve faydalarını tanımlamak, ölçmek ve karşılaştırmak için yapılır ve eldeki kaynaklar kullanıldığında hangi alternatifin en iyi sağlık sonucu sağladığını ortaya koyar (58, 59). Farmakoekonomik çalışmanın yapılmasında temel neden, daha önce de üzerinde durulduğu gibi, yeni bir ilaç veya tedavi yönteminin etkisini değerlendirmek, anlamak ve mevcut tedavi yöntemleriyle karşılaştırmak da olabilir (60).

Farmakoekonomik çalışmalar, ilacın alternatifleriyle maliyetleri ve etkileri açısından karşılaştırılması suretiyle etkinliğinin ölçülmesi çalışmalarında da kullanılır (61).

Özetle, farmakoeconomik analizler;

Hastane formüllerinde hangi ilaçlar yer almalıdır ?

Hasta için en uygun ilaç hangisidir ?

İlaç üreticisi açısından geliştirilmeye en uygun ilaç hangisidir ?

Hastane için en iyi ilaç dağıtım sistemi nedir ?

Bir ilaçla artırılan yaşam kalitesinin maliyeti nedir ?

Farklı tedavi modellerinin hastalardaki sonuçları nelerdir ?

Geri ödeme kurumları hangi ilaçlar için ödeme yapmalıdır ?

sorularının cevaplanmasına yardımcı olmaktadır (62).

Farmakoeconomik ile İlgili Terimler

Maliyet

Maliyet ile sık sık karıştırılan fiyat kavramı, bir mal veya hizmeti satın almak için ödenen paranın miktarını belirtmektedir. Oysa, maliyet bir mal veya hizmetin üretiminde veya tesliminde kullanılan veya tüketilen kaynakların ölçüsüdür (63).

Doğrudan Maliyetler

Doğrudan maliyetler, analizin konusu olan müdahale veya alternatiflerin uygulanması için hasta, kurum, kamu veya özel geri ödeme sistemi tarafından ödenmesi gereken ilaç harcamaları, doktor muayene ücretleri, laboratuvar testleri, teşhis işlemleri, yan etkilerin tedavi maliyetleri ve hastalığın tedavisi için hastanın, doktora veya hastaneye ulaşabilmek için cebinden yaptığı ödemeler ve buna benzer işlemler için harcanan kaynakları ifade etmektedir (64).

Dolaylı Maliyetler

Genellikle, farmakoeconomik çalışmanın toplumsal perspektiften bakılarak yapılması durumunda, dolaylı maliyetlerden bahsedilir. Bu maliyetler, hastalığın morbidite ve mortalitesiyle ilgilidir. Örneğin, hastanın verimliliğinin azalması,

morbiditeler, hastanın erken ölümü nedeniyle kazanılan paranın azalması, hastanın iyileşmesine paralel olarak daha uzun yaşaması sonucu ortaya çıkacak gelecekteki maliyetler dolaylı maliyetlerdir (64).

Soyut Maliyetler

Hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan stres, ağrı gibi psikolojik faktörler, yaşam kalitesi ve tedavinin yan etkileri için harcanan kaynakların ölçüsüdür (64). Soyut maliyetlerin hesaplanması zordur. Maliyet-etkinlik analizinde, soyut maliyetler, “Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılı (Quality Adjusted Life Years -QALYs)” gibi bir birim kullanılarak analize dahil edilebilir (65).

Farmakoeconomide Sonuç Birimleri

Farmakoeconomide sonuçlar ‘klinik, ekonomik ve insani sonuçlar’ olarak sınıflandırılırlar. Klinik sonuçlar, hastalık veya tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan tıbbi durumlarken, insani sonuçlar, hastalık veya tedavi sonuçlarının hastanın fonksiyonel durumuna etkileri olarak ifade edilir (66). Bu fonksiyonel etkiler sağlığa bağlı yaşam kalitesi ve hasta memnuniyetidir.

Sonuçlar ayrıca pozitif ve negatif birimlerle de ifade edilebilirler. İlacın istenen bir etkisi ve etkinliği pozitif bir sonuçken, istenmeyen etki veya yan etkilere bağlı tedavi yetmezliği ise negatif sonuçlar olarak kabul edilir (62).

Farmakoeconomik analiz yapılırken, dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi, tedaviden elde edilen yararları ortaya koymak için seçilen sonuç biriminin, tedaviye bağlı bütün olası sonuç birimlerini ortak bir paydada toplayabileceği bir birim olarak seçilmesidir (67).

Perspektifler	İlgili Maliyetler	Sonuçlar
Hasta	- Hastanın kendi cebinden yaptığı harcamalar - Gelirde azalma - Ulaşım maliyetleri	- Terapötik etkinlik - Advers olaylar - Yaşam kalitesi
Sağlık Çalışanları	- Hastane maliyetleri (Ayakta tedavi alan ve yatan hasta için) - İlaç maliyetleri - Personel maliyetleri - Stok maliyetleri	- Terapötik etkinlik - Advers olaylar
Hastane	- Hastanede kalış süresince ortaya çıkan maliyetler - Advers olayların ve komplikasyonların tedavi maliyetleri	- Terapötik etkinlik - Advers olaylar
Sağlık Giderlerini Karşıllayan Kurumlar (SSK,Emekli Sandığı, Özel Sigortalar vb.)	Verimliliği de içerecek şekilde hesaba katılması mümkün olan bütün maliyetler	Yaşam kalitesi ve kazanılan yaşam yıllarını da içeren bütün olası sonuçlar
Toplumsal	- Ayakta tedavi alan ve yatan hastalar için hastane maliyetleri - İlaç maliyetleri - Evde bakım maliyetleri	Hiçbiri

Tablo 3. Çeşitli Perspektiflere Bağlı Maliyetler ve Sonuçlar

Temel Farmakoeconomik Analiz Yöntemleri

Maliyet-Fayda Analizi (Cost-Benefit Analysis)

Maliyet-fayda analizinde, müdahalenin sonucu parasal birimlerle ölçülür ve böylece farklı konularda veya farklı alanlarda yapılan farklı müdahalelerin birbirleriyle karşılaştırılması olanaklı kılınır.

Terapötik sonuçlara ve daha da önemlisi bir yaşama, parasal birimlerle değer biçilmesinin etik bulunmaması ve verilere ulaşmanın zor olması nedeniyle farmakoekonomik literatürde yer alan maliyet-fayda analizi sayısı oldukça azdır (68, 69).

Maliyet-Yararlanım Analizi (Cost-Utility Analysis)

Maliyet-yararlanım analizi, analiz edilecek alternatifleri, maliyetlerine karşılık, sonuç birimi olarak, yaşam kalitesi ölçeğini ve bu ölçek verilerini kullanarak hesaplanan, kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (Quality Adjusted Life Years -QALYs) sayısını kullanarak karşılaştıran farmakoekonomik analiz yöntemidir (70).

Yaşam kalitesi, kişinin kendi tecrübelerine, yaşamı algılayış şekline göre değişiklik gösterir, yani kişiye özeldir. Yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak hesaplanan kullanım değeri genellikle 0'dan 1'e kadar olan numerik skalalarla gösterilir. "0 " ölüm durumunu gösterirken, "1" mükemmel sağlık durumunu göstermektedir (71).

Maliyet-Minimizasyon Analizi (Cost-Minimization Analysis)

Maliyet-minimizasyon analizi, sonuç birimleri açısından aynı veya benzer etkileri gösteren müdahaleleri karşılaştırmak için kullanılan farmakoekonomik yöntemidir. Şöyle ki, eğer karşılaştırılması tasarlanan iki tedavi yöntemi veya iki ilacın kullanımıyla elde edilen klinik sonuçlar eşitse, bu iki alternatif için sadece maliyetlerin tartışılması yeterlidir ve ancak böyle bir durumda bu analiz yönteminden faydalanılabilir (72).

Maliyet-Etkinlik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis)

Maliyet-etkinlik analizi, maliyet unsurlarının parasal olarak ifade edilmesine karşılık, sonuçların fiziksel birimlerle ölçüldüğü bir ekonomik değerlendirme yöntemidir. Bu farmakoekonomik analiz yöntemi, "bir hastalığı önlemek veya iyileştirmek için, kullanılan alternatif ilaç veya tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla,

birinin diğetine göre sağladığı ilave yarara karşılık, yine aynı alternatifin diğetine göre fazladan a YTL veya b \$ harcanmasına değip değmeyeceği” sorusuna cevap aramaktadır (73).

Maliyet-etkinlik analizinde, “sonuç” olarak ifade edilen tedavinin yararları ve zararları bir hastanın kanser tedavisinden sonra beş yıl daha yaşaması (kazanılan yaşam yılı sayısı), obezite tedavisinden sonra hastanın kilo kaybı, cerrahi müdahaleye bağlı ölüm oranı, önlenen yan etki reaksiyonlarının sayısı gibi doğal birimler cinsinden ölçülür.

Maliyet-etkinlik analizi özellikle farklı tedavi alternatifleri arasından en maliyet-etkin olanın, bir başka ifadeyle yüksek etkinliğe sahip en ucuz alternatifin seçilmesinde kullanılmaktadır (62).

Maliyet-etkinlik analizi, cevap aranan problemin bir modelleme yöntemi kullanılmak suretiyle daha açık ve anlaşılır bir şekilde ortaya konulması, seçilen modelleme yöntemi üzerinde, olası durumların ortaya çıkma ihtimallerinin gösterilmesi, alternatiflere ilişkin sonuçların ortaya konulması ve değerlendirmenin yapılması gibi basamakların izlendiği sistematik bir yaklaşımla yapılmalıdır.

Analiz Yöntemi	Maliyet Birimi	Sonuç Birimi
Maliyet-fayda	Para birimi	Para birimi
Maliyet-etkinlik	Para birimi	Doğal birimler (kazanılan yaşam yılları, mg/dL kan glukozu, mm-Hg kan basıncı gibi)
Maliyet-minimizasyon	Para birimi	Karşılaştırılan grupların eşdeğer olduğu varsayılır.
Maliyet-yararlanım	Para birimi	Kaliteye ayarlanmış yaşam yılları (QALY) veya diğer sosyal yararlar

Tablo 4. Temel Farmakoeconomik Analiz Yöntemlerine İlişkin Maliyet ve Son uç Birimleri

Maliyet-Etkinlik Analizi Verilerinin Değerlendirilmesi ve Ekonomik Model Oluşturma

Ekonomik değerlendirme süresince elde edilen bulguları kullanarak, bir takım sonuçlara ulaşp, bu sonuçlara göre yorumlar yapılabilmesi için, bu bulguların ekstrapolasyonu gerekmektedir. Böylece, eldeki veriler kullanılarak son klinik sonuçların neler olabileceği tahmin edilebilir. Aynı zamanda bu veriler diğer klinik çalışmalara ve en önemlisi klinik denemeler şeklindeki ekonomik analizler uygulamaya taşınmış olur.

Bu ekstrapolasyonları yapabilmek için bazı ekonomik modellemeler yapılması gerekmektedir. En çok kullanılan ekonomik modelleme teknikleri; ekstrapolasyon, karar analizi, markov modelleme ve monte carlo simülasyon modeli'dir (74).

İndirgeme (Discounting)

Maliyet-etkinlik analizine konu olan bütün maliyet unsurları ve sonuçlar nadiren aynı zaman dilimi içerisinde ortaya çıkarlar. Bu nedenle, gerek maliyetlerin gerekse sonuçların günümüzdeki ve gelecekteki değerleri bütünleştirilmelidir. Bu ise, hem maliyetlerin hem de sonuçların gelecekteki değerlerinin bugüne indirgenmesi ile olasıdır (75).

Herhangibir farmakoekonomik çalışmada yer verilen maliyet ve sonuçlar için bugün biçilen parasal değer gelecekte ne olacağının hesaplanmasında bazı indirgeme oranlarından yararlanılır. Ancak morbidite ve mortalite istatistiklerinin kesin olmayıp, tartışmalı olması indirgeme oranları konusunda uyumsuzlıklara neden olmaktadır.

Duyarlılık Analizi

Analiz ne kadar dikkatli yapılırsa yapılsın, klinik ve ekonomik analizlerde, birtakım belirsizlikler ve potansiyel önyargılar ortaya çıkabilmektedir. Duyarlılık analizi, bu belirsizliklerin, klinik kararların ekonomik etkisi hakkındaki sonuçları etkileme derecesini ortaya koymaya yardımcı olmaktadır (65).

Maliyet-Etkinlik Analizi Sonuçlarının Sunulması

Son yirmi yılda sağlık hizmetleri maliyetlerinin önemli derecede artmasıyla, sağlık hizmet kalitesinden ödün vermeksizin, bu hizmete ait maliyetlerin kontrol edilmesi, hatta azaltılması gerekmektedir. Bir başka deyişle, aynı veya daha iyi sağlık sonuçlarının daha düşük maliyetlerle sağlanması hedeflenmektedir (76).

Eğer a ilacı, b ilacından daha etkili ise ve aynı zamanda maliyeti de daha az ise, ilaç seçim kararının a ilacı yönünde olması gerektiği açıktır. Aynı şekilde, a ilacının maliyeti b'ye göre daha yüksek olmasına rağmen daha az etkili ise, ilaç seçim kararının b ilacı yönünde olması gerekmektedir. Eğer a ilacı, b ilacından daha fazla etkiyi, daha yüksek maliyette sağlıyorsa, bu durumda hangi alternatifin tercih edilmesi gerektiğine karar vermek zordur. Böyle bir durumda, artımlı maliyet-etkinlik oranı göz önünde bulundurularak karar verilir (73).

Maliyet-Etkinlik Oranı (Cost-Effectiveness Ratio)

Bir ilacın veya tedaviye yönelik müdahalenin faydasının, birim maliyetini gösteren orandır. Alternatifleriyle karşılaştırılmakta olan ilaçtan veya müdahaleden elde edilen faydanın bir biriminin elde edilebilmesi için, kullanılan kaynakların miktarının oranıdır.

Formülü; Ortalama Maliyet-Etkinlik Oranı = Maliyet / Etki şeklindedir.

Artımlı Maliyet-Etkinlik Oranı (Incremental Cost - Effectiveness Ratio)

Maliyet-etkinlik analizinin başlıca amacı, spesifik bir popülasyona yönelik olarak seçilen bir sonuç göstergesine ulaşmak için , hangi ajanın en maliyet-etkin alternatif olduğunun ortaya konulmasıdır. Bununla birlikte, bir ajan d iğerlerine göre hem daha fazla etkili hem de daha pahalı olduğu zaman, artımlı (incremental) maliyet analizlerinin ve sağlanan her bir fazladan yaşam yılı başına maliyet gibi sonuç birimi başına düşen marjinal maliyetlerin hesaplanması gerekmektedir.

Artımlı maliyet-etkinlik oranı, bir müdahale, bu müdahaleye alternatif ola bilecek başka bir müdahaleyle karşılaştırılırken, sağladıkları faydaların ve maliyetlerin oranıdır.

Formülü; Artımlı Maliyet-Etkinlik Oranı = $\frac{\text{Maliyet(A)} - \text{Maliyet(B)}}{\text{Etki(A)} - \text{Etki(B)}}$ şeklindedir.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde yapıldı. Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısıyla Ocak 2004 ile Aralık 2007 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 100 naiv kronik hepatit B hastası retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya daha önce interferon veya antiviral tedavi almamış (naiv), HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalar dahil edilmiştir. Altı ay süresince HBsAg pozitifliği, serum ALT seviyesinde iki kez 1,5 kat veya bir kez iki kat artış, PCR ile HBV-DNA pozitifliği ve histopatolojik olarak modifiye knodell skoruna göre histolojik aktivite indeksi ≥ 4 olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

HBV enfeksiyonu ile birlikte anti-HCV, anti-HDV veya anti-HIV pozitifliği bulunan hastalar çalışma dışında tutuldu. Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, otoimmün hastalık, kalp yetmezliği, siroz, immun yetmezlik, psikoz ve depresyon gibi psikiyatrik hastalık ve malign hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Gebelik veya emzirme döneminde olan hastalar ve son altı ay içerisinde immun sistemi baskılayıcı ilaç kullanım öyküsü olan hastalar da çalışma dışında tutuldu.

Tüm hastalar batın ultrasonografi ile değerlendirildi. Çalışma protokolü kriterlerini taşıyan ve biyopsi yapılmasına engeli olmayan olgulara biyopsi yapıldı. Hastaların poliklinik başvuru sayıları, hastalardan istenilen tetkik ve teşhis yöntemlerinin sıklığında, viral hepatit tanı ve tedavi rehberi esas alındı. HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HCV, Anti-delta, Anti-HIV ELİSA ile, biyokimyasal analizler Abbott® Aeroset otoanalizatör ile, HBV-DNA düzeyi ise Real Time PCR yöntemi ile kantitatif olarak çalışıldı. Tam kan analizleri Cell-dyn 3700 tam kan cihazı ile yapıldı.

Maliyet-etkinlik oranlarını hesaplamada, karar ağacı analiz modeli kullanıldı. Bu analiz modeli, her iki tedavi grubuna uygulandı. Birinci gruba günde 100 mg oral

lamivudin, ikinci gruba ise günde 10 mg oral adefovir dipivoksil tedavisi verildi. Çalışmada, hastalar dört yıl süreyle takip edildi. Toplam süre, yıllık dönemlerle gösterildi. Çalışmanın terapötik sonucu, dördüncü yıl sonundaki virolojik yanıtı.

Naiv kronik hepatit B'li 100 hastaya kohort çalışmasıyla, her iki ilacın maliyet ve etkinliğini hesap etmek için, karar ağacı oluşturuldu. Oluşturulan karar ağacında, başlanan ilaca direnç gelişimi olmayan hastalara dört yıl boyunca aynı tedavi verildi. Lamivudin direnci ortaya çıkan hastalarda, tedavi adefovir ile değiştirildi. Adefovire direnç gelişen hastalar ise, tedaviye cevapsız kabul edildi. Çalışmaya başladığımız tarihte, entekavir'in ülkemizde henüz kullanım lisansı olmadığı için, adefovire direnç gelişen hastalara entekavir verilemedi. Bu hastalar takibe alınıp, hasta bazında alternatif tedavi açısından tekrar değerlendirildi.

Her bir yıl için sağlık durumlarının tanımı:

Tedaviye yanıt; HBV-DNA'nın PCR yöntemi ile serumda saptanamayan seviyenin altına düşmesi ve ALT normalizasyonu,

Tedaviye direnç; HBV-DNA'nın PCR yöntemi ile serumda yeniden saptanması ve serum ALT seviyesinin iki kat artışı, olarak kabul edildi.

Analiz, herbir ilaç için ayrı ayrı ortalama maliyet-etkinlik oranı hesaplanarak yapıldı.

Ortalama Maliyet Etkinlik Oranı = Maliyet / Etki ,

Artımlı Maliyet Etkinlik Oranı= Maliyet (Adefovir)-Maliyet (Lamivudin) / Etki(Adefovir) - Etki (Lamivudin), formülüyle hesaplandı.

Maliyet; dört yıl boyunca hasta başına hesaplanan YTL olarak toplam harcama,

Etki; dördüncü yıl sonunda gözlenen yüzdelik virolojik yanıtı.

Sonuçta ortalama maliyet-etkinlik oranı, para birimi cinsinden YTL olarak ifade edildi. Elde edilen verilerin değişkenliğini kontrol etmek için, tüm hesaplamalara % 3 indirgeme oranı uygulanıp, duyarlılık analizi yapıldı.

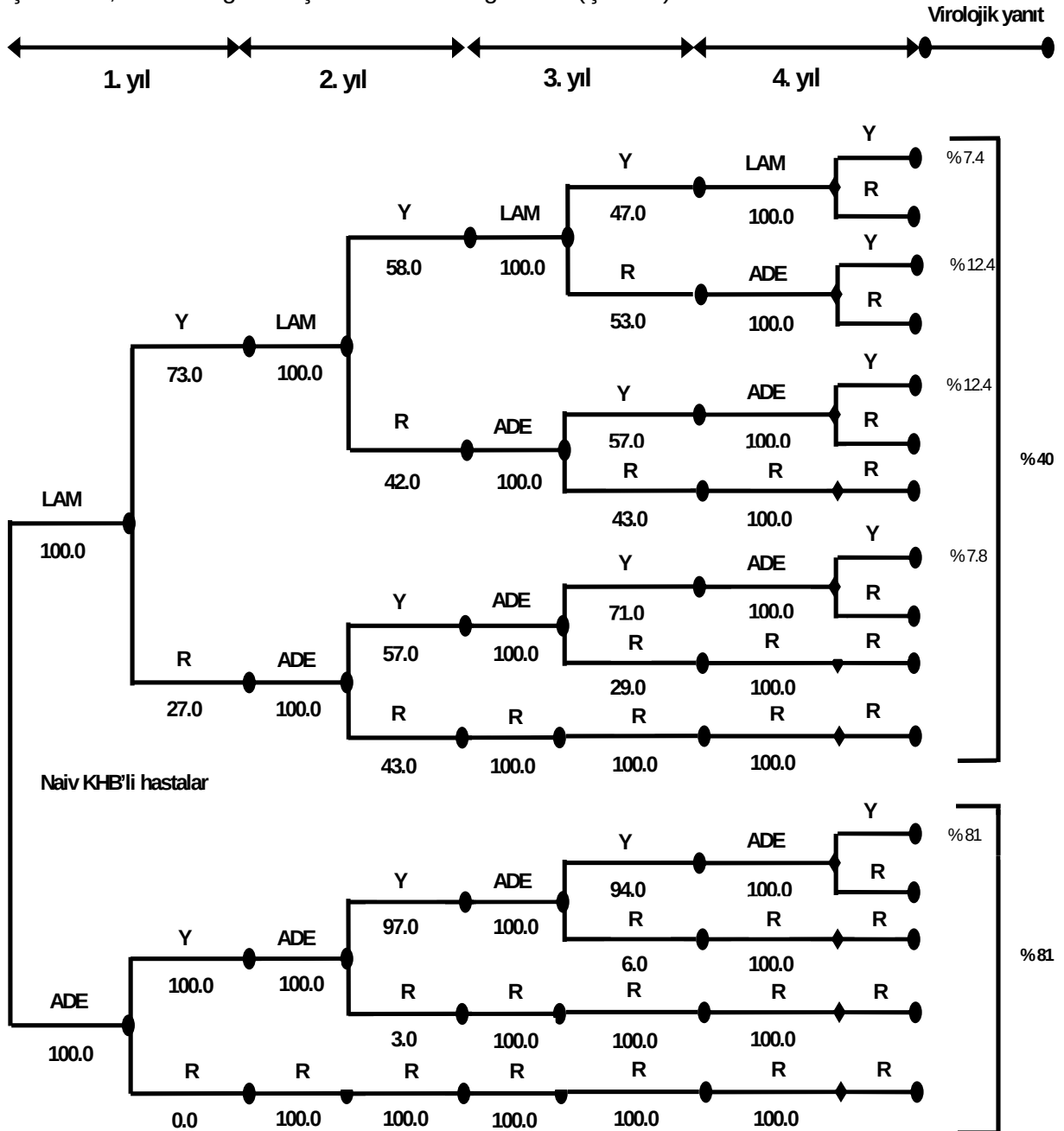
Maliyet-etkinlik analizinde bazı kabullenmeler kullanıldı :

- 1) Lamivudin ve adefovir dipivoxil tedavi gruplarının her ikisinde de hasta popölasyonu benzerdi.
- 2) Her iki ilacın yan etki profili benzerdi. Bu nedenle olası ek tedavi maliyetleri dikkate alınmadı.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) analiz programından yararlanıldı. Sonuçların karşılaştırılmasında değişkenler için iki oran testi uygulan dı ($p<0.05$).

BULGULAR

Çalışmada, tedavi sonu virolojik yanıt (dördüncü yıl sonundaki) lamivudin grubu için % 40, adefovir grubu için % 81 olarak görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Kronik hepatit B'li hastalar için oluşturulan karar ağacı. LAM: Lamivudin, ADE: Adefovir, Y: Yanıt, R: Direnç.

Lamivudin grubu	
Değişken	P değeri
1. yıl sonu lamivudine yanıt	0.730
1. yıl sonu lamivudine direnç	0.270
2. yıl sonu lamivudine yanıt	0.580
2. yıl sonu lamivudine direnç	0.420
2. yıl sonu adefovire yanıt (1. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.570
2. yıl sonu adefovire direnç (1. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.430
3. yıl sonu lamivudine yanıt	0.470
3. yıl sonu lamivudine direnç	0.530
3. yıl sonu adefovire yanıt (2. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.570
3. yıl sonu adefovire direnç (2. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.430
3. yıl sonu adefovire yanıt (1. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.710
3. yıl sonu adefovire direnç (1. yıl sonu lamivudin e direnç sonrası)	0.290
3. yıl sonu tedaviye direnç	1.000
4. yıl sonu lamivudine yanıt (3 yıl süreyle lamivudin tedavisi alanlarda)	0.370
4. yıl sonu lamivudine direnç (3 yıl süreyle lamivudin tedavisi alanlarda)	0.630
4. yıl sonu adefovire yanıt (3. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.570
4. yıl sonu adefovire direnç (3. yıl sonu lamivudine direnç sonrası)	0.430
4. yıl sonu adefovire yanıt (3 yıl süreyle adefovir tedavisi alanlarda)	0.710
4. yıl sonu adefovire direnç (3 yıl süreyle adefovir tedavi si alanlarda)	0.290
4. yıl sonu tedaviye direnç (3. yıl sonu adefovire direnç sonrası)	1.000
4. yıl sonu adefovire yanıt (2. ve 3. yıl adefovir tedavisi alanlarda)	0.710
4. yıl sonu adefovire direnç (2. ve 3. yıl adefovir tedavisi alanlarda)	0.290
4. yıl sonu tedaviye direnç (3. yıl sonu adefovire direnç sonrası)	1.000
4. yıl sonu tedaviye direnç	1.000

Tablo 5. Lamivudin grubu için p değerleri (p<0.05).

Oluşturulan karar ağacı analiz modelindeki geçiş olasılıkları, her bir ilaç için ayrı olmak üzere, tablo 5 ve tablo 6'da belirtilmiştir.

Adefovir grubu	
Değişken	P değeri
1. yıl sonu adefovire yanıt	1.000
1. yıl sonu adefovire direnç	0.000
2. yıl sonu adefovire yanıt	0.970
2. yıl sonu adefovire direnç	0.030
2. yıl sonu direnç (1. yıl sonu adefovire direnç sonrası)	1.000
3. yıl sonu adefovire yanıt	0.940
3. yıl sonu adefovire direnç	0.060
3. yıl sonu direnç (2. yıl sonu adefovire direnç sonrası)	1.000
3. yıl sonu tedaviye direnç	1.000
4. yıl sonu adefovire yanıt	0.850
4. yıl sonu adefovire direnç	0.150
4. yıl sonu direnç (3. yıl sonu adefovire direnç sonrası)	1.000
4. yıl sonu direnç	1.000
4. yıl sonu direnç	1.000

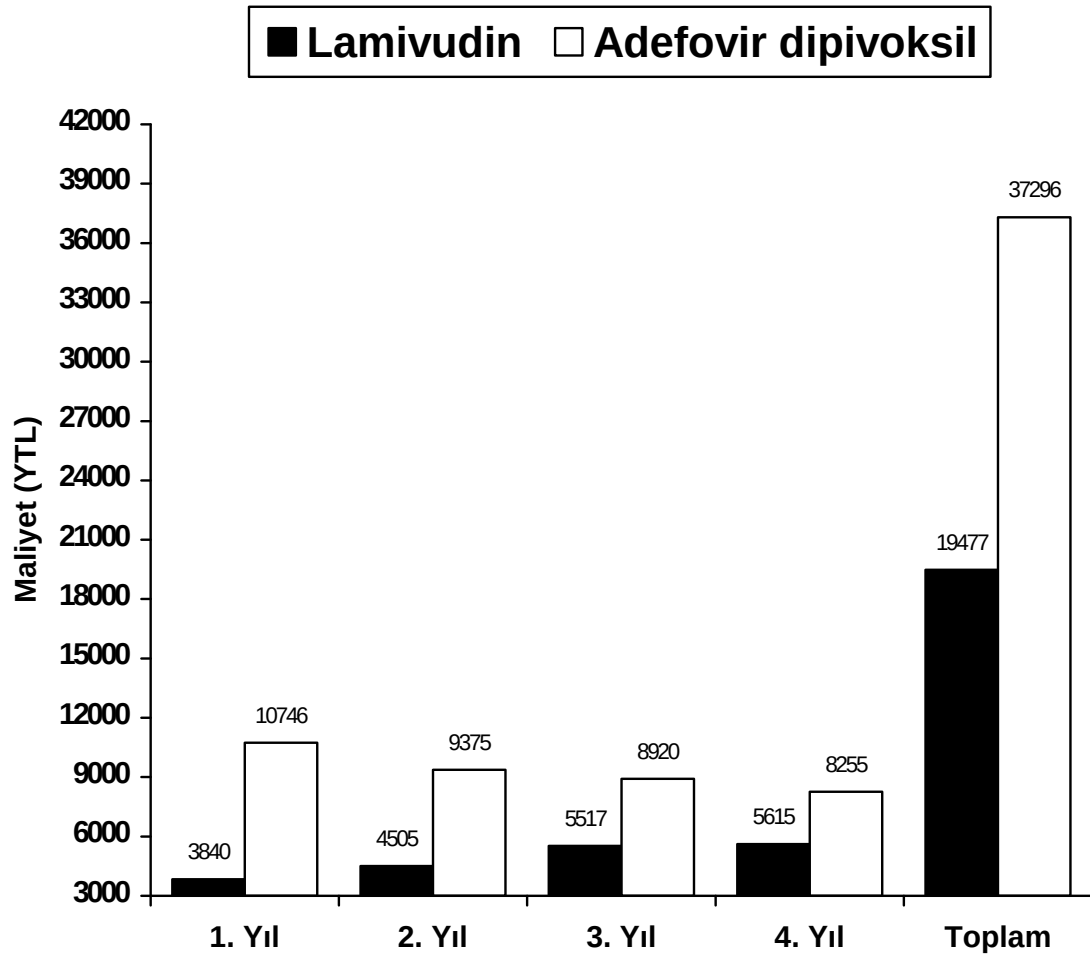
Tablo 6. Adefovir grubu için p değerleri ($p < 0.05$).

Poliklinik takibi ve ilaç kullanımı düzenli, tedavi uyumu tam olarak gözüken hastaların yıllık ilaç tüketimi, uygulanan laboratuvar ve teşhis yöntemleri hesaplanmıştır. Hesaplamada, ilaçların 2007 yılı ecza depolarınca belirlenen fiyatları alınmış olup, diğer harcamalarda hastane otomasyon bilgi işleminden elde edilen 2007 yılına ait fiyatlar baz alındı (Tablo 7).

Hizmet adı	Birim fiyatı (YTL)
Lamivudin (Zeffix 100 mg 28 tablet)	140,33
Adefovir dipivoksil (Hepsera 10 mg 30 tablet)	884,66
Hemogram	3,30
ALT	1,21
AST	1,10
PTZ	6,60
HBV-DNA	327,25
α -fetoprotein	7,15
HBsAg	8,25
Anti-HBs	8,80
HBeAg	8,25
Anti-HBeAg	8,80
Anti-HBc IgM	8,80
Anti-HBc IgG	8,80
Anti-HCV	8,80
Anti-HDV Ig M	9,35
Anti-HDV Ig G	9,35
Liver profil	40,15
Protein elektroforezi	12,21
Batın USG	16,83
Karaciğer Biyopsisi	32,67
Poliklinik muayenesi	15,50

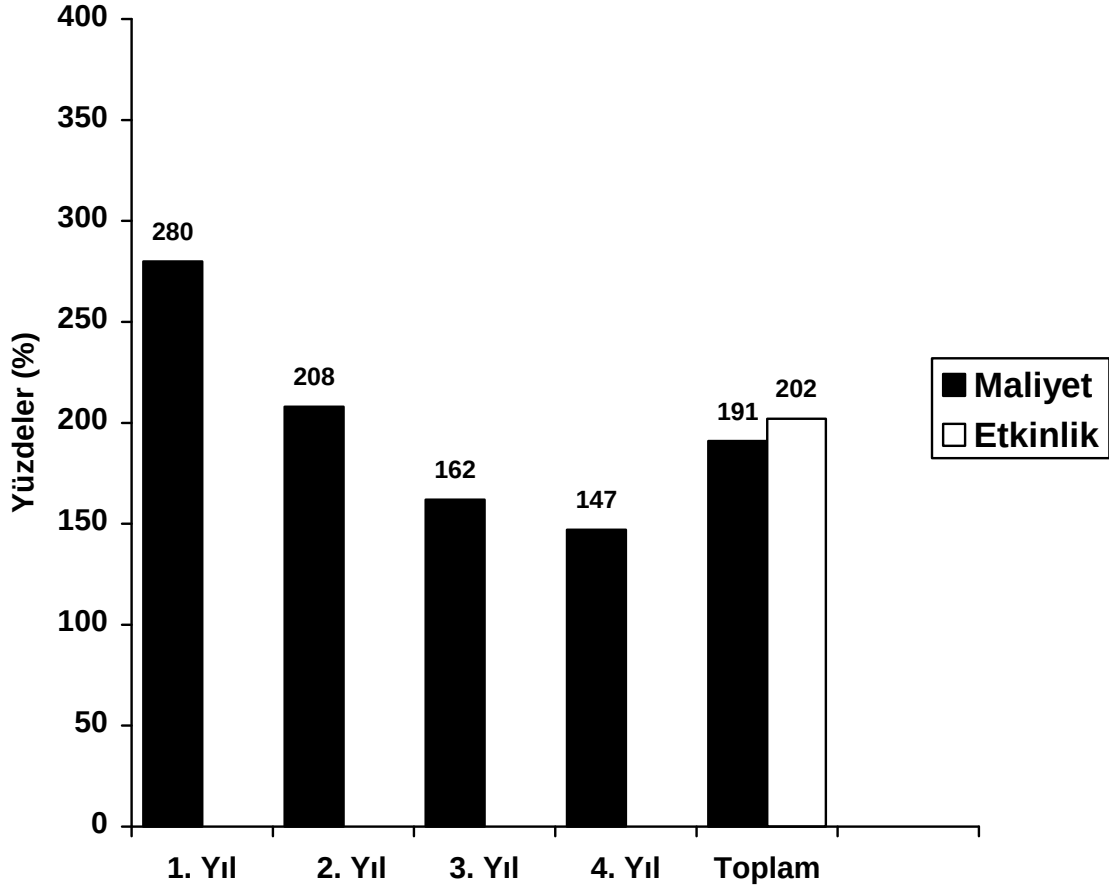
Tablo 7. KHB'li hastaların teşhis ve tedavisinde kullanılan hizmetlerin 2007 yılına ait birim fiyatları.

Lamivudin grubunda ortalama yıllık maliyet, birinci yıl 3.840 YTL'den dördüncü yıl 5.615 YTL'ye yükselmiştir. Adefovir grubunda ise ortalama yıllık maliyet, birinci yıl 10.746 YTL'den dördüncü yıl 8.255 YTL'ye gerilemiştir (Şekil 2). Bu farkın nedeni, uzun süre lamivudin ile tedaviye devam edilmesi sonucunda gelişen dirençtir.



Şekil 2. Lamivudin ve adefovir'in, yıllara göre ve dördüncü yıl sonunda hesaplanan toplam ortalama maliyetleri

Birinci yılda adefovirin lamivudine göre ortalama maliyeti % 280 iken, dördüncü yıl bu oran % 147'ye düşmüştür (Şekil 3).



Şekil 3. Adefovirin lamivudine göre hesaplanan yıllık ve toplam yüzdelik maliyeti-toplam yüzdelik etkinliği.

Adefovir grubundaki tedavi sonu virolojik yanıt, lamivudin grubundaki tedavi sonu virolojik yanıtın iki katı bulundu (Şekil 3).

Çalışmada, dört yıl boyunca hasta başı toplam maliyet; lamivudin grubu için 19.477 YTL, adefovir grubu için ise 37.296 YTL olarak hesaplandı.

Tedavi sonu virolojik yanıt; lamivudin grubunda % 40, adefovir grubunda % 81 olarak gözlendi.

Ortalama maliyet-etkinlik oranı; lamivudin için 48.693 YTL, adefovir için 46.044 YTL olarak bulundu (p = 0.045).

Adefovirin lamivudine göre artımlı maliyet-etkinlik oranı 43.461 YTL olarak bulundu. Bu rakam (43.461 YTL), her iki ilacın da (lamivudin ve adefovir) ortalama maliyet-etkinlik oranından daha düşüktü (Tablo 8).

	Lamivudin	Adefovir dipivoksil
4 yıllık tedavi maliyeti (YTL)	19.477	37.296
Etkinlik (4. yıl sonu virolojik yanıt, %)	40	81
Adefovirin lamivudine göre artımlı etkinliği (%)		41
Maliyet-Etkinlik oranı (YTL)	48.693	46.044
Adefovirin lamivudine göre artımlı maliyet-etkinlik oranı (YTL)		43.461

Tablo 8. Her iki ilaç için dördüncü yıl bitimindeki sonuçlar.

TARTIŞMA

Lamivudin dünyanın her tarafında KHB hastalarında kullanılan ruhsatlı bir nükleozid analogudur. Bu ilacın avantajları; ilacın oral alınması, hızlı bir şekilde viral replikasyonu baskılaması, ciddi yan etkilerinin olmaması ve ucuz olması şeklinde sıralanabilir. Dezavantajları ise uzun tedavi süresine gereksinim duyulması, kalıcı yanıt oranının düşük oluşu ve ilaca direnç gelişimidir. Seçilmiş klinik vakalarda; dekompanse siroz, transplant hastalarında, immüno Kompromize hastalarda ve interferon kullanamayanlarda lamivudin iyi bir seçenektir. Lamivudini n en önemli dezavantajı, HBV'nin pol geninde spesifik mutasyonlara bağlı olarak lamivudine dirençli türlerin ortaya çıkmasıdır. Birinci yılda % 20 olmak üzere, gittikçe artarak beşinci yılda % 70'e varan oranlarda direnç saptanır. Lamivudin tedavisinin başlangıçtaki yararına rağmen, zaman içinde HBV-DNA supresyon hızının düşüşü, HBV ilaç direncinin ortaya çıkışına bağlıdır.

Adefovir dipivoksil, KHB hastalarının tedavisinde tek başına kullanılmaktadır. Adefovir 10 mg/gün dozunda kullanılmak üzere A. B.D. ve Avrupa Birliği ülkelerinde ruhsatlandırılmıştır (29). Ülkemizde de 2004 yılında Hepsera (Er-kim) ticari ismiyle 10 mg'lık tabletler şeklinde kullanıma sunulmuştur. Ancak adefovir, lamivudine göre oldukça pahalıdır, bu nedenle maliyet yarar hesabı iyi yapılmalıdır. Adefovirle ilgili başlıca sorun nefrotoksik etkiye sahip olmasıdır. Bu toksik etki 30 mg veya daha yüksek dozlarda sık gelişir. Serum kreatininde artışa neden olur (29). Ayrıca halsizlik, bulantı, şişkinlik, diyare, dispepsi, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi yakınmalar olabilir. Adefovir direnci düşük orandadır. Adefovire dirençli mutantlar (rtN236T), HBeAg pozitif hastaların 96 haftalık takiplerinden sonra % 1-6 oranında bildirilmiştir (31, 32).

Tıbbi gelişmelere paralel olarak, giderek artan sağlık hizmeti maliyeti tüm dünyada önemli ilgi alanı olmaya başlamıştır (77). Diğer yandan alışlagelmiş maliyet

anlayışının her zaman daha iyi sağlık hizmeti için yol gösterici olmadığı günümüzde bilinmektedir. Başka bir deyişle; kutu fiyatının ötesinde tedavi ile ilgili tüm maliyetlerin hesaplanmış olması önemlidir. Bununla ilişkili olarak paranın doğru hedefe, doğru şekilde yatırılarak olabildiğince fazla sağlık hizmeti sunulabilmesi hedefine yönelik araştırmalar gündeme gelmiştir. Sonuç olarak günümüz tıbbında sağlık hizmetinin değeri sadece mümkün olan en düşük maliyet değil, aynı zamanda sarfedilen para ile en yararlı hizmetin sunulabilmesi için arayışları, yani farmakoeconomik yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

Farmakoeconomik araştırmalar, sağlık hizmeti ve tedavilerin maliyetini hesaplamakta ve alternatifleri arasındaki farklılıkları; direk, indirek maliyet, klinik sonuçları ve yaşam kalitesi gibi insani değerleri de göz önüne alarak karşılaştırmaktadır (78, 79).

Programlı sağlık hizmetleri kapsamında formüller geliştirilmesi de ilaçların etkin şekilde kullanılması prensiplerinin ve bu prensipler çerçevesinde klinik kılavuzlar geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Farmakoeconomik araştırmaların amacı, bir tedavi veya hizmetin tüm gider kalemlerini ve tüm kazanımlarını belirlemek ve ölçmektir (80). Aynı zamanda alternatif tedavi veya uygulamaların da maliyet ve sonuçlarını ölçerek karşılaştırmayı sağlar.

Pratikte tedavilerin maliyet karşılaştırmalarında çoğ u zaman ilaç kutu fiyatı veya tedavi süresince sarfedilen ilaç fiyatı göz önüne alınmaktadır. Kutu fiyatı mutlaka ilaç bütçesinde önemli yer tutmakta ise de tam bir ekonomik değerlendirme yapabilmek için, tedavi ile ilgili tüm maliyetler ve tüm sonuçlar değerlendirilmiş olmalıdır. Toplam maliyet öğeleri arasında ilacın hazırlanması ve uygulanmasının maliyeti, izlem gerektiren ilaçlarda bunun maliyeti, ilaç etkisinin izlenmesi ve yan etkinin tedavi

maliyeti, komplikasyon ve tedavi başarısızlıklarının tetkik ve tedavi maliyetleri de bulunur. Bu maliyetler ek ilaç, laboratuvar tetkiki, doktor muayenesi, hemşire mesaisi, hastane yatışı, ekipman ve diğer prosedürleri içerir. Bu değerlendirme ile, ilaç kutu maliyeti yüksek bir ilacın toplam maliyeti düşük veya kutu fiyatı düşük bir ilacın toplam maliyeti yüksek bulunabilir. Başka bir deyişle, toplam maliyet hesaplamaları yapıldığında, ilaç kutu maliyetinin ne kadar yanıltıcı olduğu anlaşılabilir.

Farmakoekonomik değerlendirmelerde, tedavinin sonuçları da değerlendirilir. Bu kapsamda etkililik ya da etkinlik, tedavi ya da hastalıkla ilgili istenmeyen etkiler, morbidite ve mortalite, yaşam kalitesi ya da yakınma, ağrı gibi humanistik değerler de yer alır.

Alternatif tedavilerin medikal öğeleri belirlendikten sonra maliyetleri hesaplanır ve sonuç ölçümleri ile birlikte değerlendirilir. Maliyet ve sonuçlar farklı farmakoekonomik yöntemlerle birleştirilebilir.

Farmakoekonomik veriler, günümüz tıbbında hastaya en uygun hizmeti verirken, maliyetin kontrol edilmesini sağlamaktadır. Etkinlik, güvenilirlik yanında ekonomik ve humanistik değerleri de yansıtmaları sonucu, özellikle otoritenin, formüller belirleyicilerin ilaç listelerinin hazırlanmasında ve değiştirilmesinde kullanacağı; yine kılavuz oluşturulurken dikkate alınması gereken ve dolayısı ile hekimin reçeteleme sürecinde de göz önüne alması gereken verilerdir (81, 82).

Ülkelerin sağlık politikalarında, sağlık ekonomisi son yıllarda üzerinde en fazla konuşulan ve tartışılan konulardan biri olmuştur. Bu durumun temelinde, tüm dünya ülkelerinin bütçelerinden sağlık hizmetleri için ayrılan payın gittikçe artması ve toplumların bunu karşılayamayacak hale gelmesi yatmaktadır. Dünyadaki kaynakların sınırlı olması ve bu sınırlı kaynaklara da ancak belirli toplulukların erişebiliyor olması tedavi maliyetinin irdelenmesi gereğini ortaya çıkarmaktadır.

Brooks ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, KHB'li hastalara karar ağacı analiz modeli uygulanmış. Bir yıllık sürede önceden belirlenmiş sabit bir bt ile lamivudin ve interferon alfa ilaç tedavileri farmakoekonomik açıdan karşılaştırılmış. Bu bt dahilinde, 353 hasta lamivudin ile tedavi edilebilirken, aynı bt kullanılarak interferon alfa ile 100 hastaya tedavi verilebilmiş. Tedavi bitiminde her bir ilaç için HBeAg serokonversiyon ve siroza gidiş oranları hesaplanmış. Sonuçta lamivudin tedavisinin interferon alfa'ya kıyasla maliyet -etkin olduğu gösterilmiştir (83).

Kanwal ve arkadaşlarının çalışmasında, lamivudine direnç gelişen hastalarda tedaviye adefovir ile devam edilmesinin maliyet-etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varıldı (84). Bu çalışmada, kronik hepatit B'li hastalar HBeAg sonuçlarıyla markov modelleme tekniği kullanılarak, farklı antiviral tedavi seçenekleri farmakoekonomik açıdan değerlendirilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada, dört yıl boyunca hasta başı toplam maliyet; lamivudin grubu için 19.477 YTL, adefovir grubu için ise 37.296 YTL olarak hesaplandı. Tedavi sonu virolojik yanı t; lamivudin grubunda % 40, adefovir grubunda % 81 olarak gözlendi. Ortalama maliyet-etkinlik oranı; lamivudin için 48.693 YTL, adefovir için 46.044 YTL olarak bulundu ($p = 0.045$). Adefovirin lamivudine göre artımlı maliyet-etkinlik oranı 43.461 YTL olarak bulundu. Bu rakam (43.461 YTL), her iki ilacın da (lamivudin ve adefovir) ortalama maliyet-etkinlik oranından daha düşüktü. Sonuçta, farmakoekonomik açıdan, KHB'li hastalarda adefovir dipivoksil ile uzun dönem tedavi maliyet-etkin bir seçenek olarak bulundu.

Sağlık için ayrılan sınırlı kaynakların en ideal şekilde kullanılmasını sağlamak üzere; sağlık güvencesi kapsamında pozitif ve negatif ilaç listelerinin oluşturulması ve ilaçların geri ödeme koşullarına karar verilmesi aşamalarında ekonomik değerlendirmenin rolü gün geçtikçe artmaktadır. Bu bağlamda, pek çok ülkede, hangi

ilaçların geri ödeme kapsamına alınacağına karar verirken, farmakoekonomik kılavuzların rehber alınması, ulusal sağlık otoritesi konumundaki kuruluşlardan farmakoekonomi departmanına sahip olanların sayısının gün geçtikçe artması, bu gelişmelere paralel olarak, ilaç endüstrisinde çalışmakta olan sağlık ekonomisti sayısının hızla artması, ekonomik değerlendirmelerin rolündeki artışın en önemli göstergeleridir.

SONUÇ

Kronik viral hepatit B enfeksiyonunun tedavi edilmesi, hem hastalığın remisyona girmesi açısından hem de diğer kişilere bulaştırılmaması bakımından önemlidir. Hastalarda hedeflenen amaçlar ; hastalığın uzun süreli remisyonu, siroz ve hepatoselüler karsinom oluşumu gibi komplikasyonların önlenmesidir.

Tüm gelişmiş ülkelerde medikal tedavinin giderek artan maliyetleri konusunda bir kaygı vardır. Sağlık hizmetlerinde karar veren insanlar bir açmazla karşı karşıyadırlar. Bu açmazda, finansal kaynaklar teknik olarak uygulanabilir olan sağlık hizmetlerini veya hastanın istediği tedaviyi karşılamak için yetersiz kalmaktadır.

Sağlık hizmetleri harcamalarını kontrol etmek için gösterilen çabalar yeni medikasyonları geliştirenler üzerinde maliyet-etkinlik değerlerini göstermeleri yönünde, yani ölçülebilir sağlık sonuçlarını göstermeleri anlamında baskı oluşturmuştur. Giderek bu yönde bir karşılığın somut olarak gösterilmesi yönünde bir talep vardır.

Sonuç olarak, sağlık bütçesi ve paralelindeki ilaç bütçesine, toplam bütçeden ayrılacak olan pay, son yıllarda yöneticilerin ellerinde olan kaynakları daha maliyet - etkin seçeneklere yöneltmiştir. Dolayısıyla farmakoekonomik incelemelere olan ihtiyaç da gün geçtikçe artmıştır.

Bu bağlamda bizim yaptığımız çalışmada, kronik hepatit B'li hastalarda adefovir dipivoksil ile uzun süreli tedavi farmakoekonomik açıdan lamivudine kıyasla daha maliyet-etkin olarak bulundu.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit B (KHB) virus enfeksiyonu dünyada tahmin edilen prevalansıya 400 milyondan fazla kişide görülmektedir. KHB'si ve viral replikasyon bulguları olan hastalar ciddi karaciğer hastalığı yönünden yüksek risk altındadırlar. Farmakoekonomik araştırmalar, özellikle sağlık ve sosyal alanda, kaynakları optimize etme kararını vermede yardımcı olabilir. Bu çalışmada, KHB'li hastalarda lamivudin ve adefovir dipivoksil ile uzun dönem tedavide maliyet-etkinliğinin analizi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Maliyet-etkinliği hesaplamada, karar ağacı analiz modeli kullanılmıştır. Her iki oral ajanın tedavi ile ilgili maliyet-etkinliği, KHB'li 100 hastada yapılan kohort çalışmasıyla tespit edildi. Tüm veriler klinik kayıtlarından alındı.

Bulgular: Çalışmada, dört yıl boyunca hasta başı toplam maliyet; lamivudin grubu için 19.477 YTL, adefovir grubu için ise 37.296 YTL olarak hesaplandı. Tedavi sonu virolojik yanıt; lamivudin grubunda % 40, adefovir grubunda % 81 olarak gözlemlendi. Ortalama maliyet-etkinlik oranı; lamivudin için 48.693 YTL, adefovir için 46.044 YTL olarak bulundu ($p = 0.045$). Adefovirin lamivudine göre artımlı maliyet-etkinlik oranı 43.461 YTL olarak bulundu. Bu rakam (43.461 YTL), her iki ilacın da (lamivudin ve adefovir) ortalama maliyet-etkinlik oranından daha düşüktü. Yapılan duyarlılık analizi, dördüncü yıl sonundaki tedaviye yanıtın, maliyet-etkinliği belirlemede önemli faktör olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Farmakoekonomik açıdan, KHB'li hastalarda adefovir dipivoksil ile uzun dönem tedavi maliyet-etkin bir seçenektir.

ABSTRACT

EVALUATION OF LAMIVUDINE AND ADEFOVIR DIPIVOXIL MONOTHERAPIES FROM COST-EFFECTIVENESS POINT OF VIEW IN NAIVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Introduction and Aim: Chronic hepatitis B (CHB) virus infection is common, with an estimated global prevalence of more than 400 million people. Patients with CHB and evidence of ongoing viral replication have a high risk of serious liver disease. Pharmacoeconomic studies can help in decision-making to optimize resources especially in social and health fields. The aim of this study was to perform cost-effectiveness of long-term therapy with adefovir dipivoxil and lamivudine in patients with CHB.

Material and Method: A decision analysis model was used to perform a cost-effectiveness analysis of lamivudine and adefovir dipivoxil. The treatment-related costs and effectiveness of the two oral therapies were assessed in a cohort of 100 patients with CHB. Data were obtained from clinical trials.

Results: For the base-case, the total estimated cost per patient treated with lamivudine or adefovir dipivoxil for four years was YTL19.477 and YTL37.296 respectively. Virological response at the end of year four was 40% for the lamivudine arm and 81% for the adefovir dipivoxil arm. The average cost-effectiveness ratio was YTL48.693 for the lamivudine arm and YTL46.044 for the adefovir dipivoxil arm ($p=0.045$). The incremental cost-effectiveness ratio of adefovir dipivoxil versus lamivudine was YTL43.461, indicating that this cost was slightly lower than the average cost-effectiveness ratios of adefovir dipivoxil or lamivudine.

The sensitivity analysis demonstrated that the response to the therapy at the end of the fourth year was an important factor in determining the cost-effectiveness.

Conclusion: From pharmacoeconomical point of view, long-term treatment with adefovir dipivoxil is a cost-effective strategy in patients with CHB.

KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, current emerging prevention and control measures. J Virol Hepatitis 2004; 11: 97-107.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New Eng J Med 1997; 337 (24): 1733-1745.
3. Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. J Med Virol 2000; 61: 362-66.
4. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine 1990; 8(suppl): 18-20.
5. Sacristan JA, Soto J, Galende I. Evaluation of Pharmacoeconomic Studies: Utilization of A Checklist, Ann. Pharmacother 1993; 27: 1126-1133.
6. Potma MJ. Pharmacoeconomic Research. Pharm. World Sci. 2003; 25 (6): 1126-1133.
7. Eddleston ALWF and Dixon B: Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver, 1. edit, UK, Penine Pres 1990
8. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. J Hepatol 1990; (suppl 1): 5-10.
9. Hayden FG. Antiviral drugs. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000: 460-91.
10. Snbul M, Leblebicioğlu H. Kronik Hepatit C Tedavisinde PEG -İnterferonların Kullanımı. Flora 2003; 8: 3-16.
11. Lok A. Interferon therapy for chronic hepatitis B virus infection. In: Rose B, editor. UpToDate. Wellesley MA: 2004.
12. Lok ASF. Treatment of chronic hepatitis B. Viral hepatitis A to F: an update. AASLD postgraduate course, Chicago, 1994: 146 -61.

13. Saracco G and Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections. *Drugs* 1997; 53 (1): 74-85.
14. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (suppl): E156 -63.
15. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): 237 -44.
16. Henry L. Chan et al. Hepatitis B. Eugene R Schiff. Michael F. Sorrell and Willis C. Maddrey. (ed). *Schiff's Diseases of The Liver*. Lippincott -Raven publishers 8. edit , Philadelphia 1990: 757-791.
17. Rogers et al. Hepatitis B virus: clinical disease. Richard AW(ed). *Viral Hepatitis*, 1. edit, New York, Marcel Dekker 1997: 134 -46.
18. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002; 24(9): 1363 -83.
19. Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP. Polyethylene glycol-interferon: Current status in hepatitis C virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 suppl 3:344-50.
20. Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of chronic hepatitis C. *Clin Ther* 2002; 24(9): 1363-83.
21. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34(2): 395 -403.
22. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1666-72.

23. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt 1): 828-34.
24. Hana G, Hirsch M. Antiretroviral Therapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York 2000: 1479-500.
25. Wai CT, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002; 37(10): 771-8.
26. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(4): 409-14.
27. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(4): 232-41.
28. Ben Ari Z, Shmueli D, Mor E, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Beneficial effect of lamivudine in recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63(3): 393-6.
29. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38(suppl 1): 90-103.
30. Leblebicioğlu H. Adefovir ve kronik hepatit B'de kullanımı. *Flora* 2004; 9(Ek 1): 3-12.
31. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 34(2): 395-403.
32. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 292-7.

33. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASDL Practice Guidelines. Hepatology 2007;45(2):507-39.
34. McMahon BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. Am J Gastroenterol 2006;101:S7 -S12.
35. Mıstık R. Viral hepatitler. “ Klinisyenler için laboratuvar tanı rehberi” , Çeviri Editörü. Ulukaya E, Nobel ve Güneş Kitabevi, İstanbul, 2004:639-665.
36. Reyes GR. Ribavirin: recent insights into antiviral mechanisms of action. Curr Opin Drug Discov Devel 2001; 4(5): 651 -6.
37. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13 -14 September 2002; Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). J Hepatol 2003; 38(4): 533-40.
38. Lok A, McMahon B. AASLD Practice Guideline . Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. Hepatology 2004; 39(3): 857-61.
39. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. J Hepatol 2003; 39(suppl 1): 93-8.
40. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, Stanzone M, David E, Brancaccio G, Fontana R, Perri F, Andriulli A, Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. Hepatology. 2006;44(3):713 -20.
41. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. Lancet 2003; 362(4): 2089-94.
42. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Mrican I. Asian -Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18:239-45.

43. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Mrican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:239-45.
44. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B and hepatitis C in Asian Americans. *Rev Gastroenterol Dis* 2003; 3(3): 125-34.
45. Papatheodorakis GV, Hadziyannis SJ. Review article: Current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 25-37.
46. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for HBeAg positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003; 38:818-26.
47. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1256-63.
48. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(2): 61-8.
49. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46(4): 562-8.
50. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186.
51. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7.
52. Marcellin P, Chan T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.

53. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical study. *J Hepatol* 2003; 39: 116 -23.
54. Keeffe EB, Dieterich DT, Han S-H et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(2): 87 -106.
55. Hopefl AW. Costs of pharmaceutical care: Can the profession do anything ? *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1585-88.
56. Sancar M. H. Pylori eradikasyonunun farmakoekonomisi ve NSAİ ilaç kaynaklı ülserlerin önlenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi 2002.
57. Pedersen KM. Pharmacoeconomics survey and status. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(16): 1670-74.
58. Yeğenoğlu S, Emre H. Farmakoekonomi alanında temel kavramlar. *Ankara Ecz Fak Derg* 2004; 33(1): 41-61.
59. McGhan WF, Rowland CR, Bootman JL. Cost-benefit and cost-effectiveness: Methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 133-40.
60. Jolicoeur LM, Jones-Grizzle AJ, Boyer JG. Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1741-47.
61. Lee JT, Sanchez LA. Interpretation of cost-effective and soundness of economic evaluations in the pharmacy literature. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 2622 -27.
62. Gerdtham G, Lundin D. Why did drug spending increase during the 1990s ? A decomposition based on Swedish Data *Pharmacoeconomics* 2004; 22(1): 29-42.
63. Bootman JL. Pharmacoeconomics and outcomes research. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52(Suppl 3): 16-19.

64. Robertson J, Lang D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1 costs moving beyond the acquisition price for drugs. J Clin Pharm Ther 2003; 28: 73-79.
65. Yiğit Ç, Peker S, Cankul İ, Kostik Z, Alkan M, Özer M, Demir C, Aktan T, Akdeniz A. GATA Eğitim Hastanesinde yatan hasta maliyetinin belirlenmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2003; 45(3): 233-43.
66. Ortmeier BG, Smith MC, Werheimer AI (Eds). Economic outcomes, social and behavioral aspects of pharmaceutical care. USA, The Haworth Press 1996; 385 - 401.
67. Mountzuris J. Communicating pharmaceutical outcomes to hospital administration. Am J Health Syst Pharm 1995; 52(Suppl 4): 9 -10.
68. Eddy DM. Cost-effectiveness analysis: Is it up to the task? JAMA 1992; 267(24): 3342-48.
69. Laucapis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. Can Med Assoc J 1992; 146(4): 473 -81.
70. Langley PC. Pharmacoeconomics and the quality of decision-making by pharmacy and therapeutics committees. Am J Health Syst Pharm 1995; 52(Suppl 3): 24-26.
71. Brinsmead R, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 4: Is cost utility analysis a useful tool? J Clin Pharm Ther 2003; 28: 339 -46.
72. Burckhardt CS, Anderson KL. The quality of life scale (QOLS): Reliability, validity and utilization. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 60.

73. Newby D, Hill S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 2: Cost-minimization analysis, when are two therapies equal? *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 145-50.
74. Beck JR. How to evaluate drugs cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1990; 264(1): 83-84.
75. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York, Oxford University Press 1987; 5 -17.
76. Gross SM, Sciarra JJ. Why it is important to analyze drugs' cost-effectiveness. *Pharm Times* October 1980; 30-35.
77. Ahuja J, Gupta M, Gupta AK, Kohli K. Pharmacoeconomics. *Natl Med J India* 2004; 17(2): 80-3.
78. Barbieri M, Drummond MDP, Willke R, Chancellor J, Jolain B, Towse A. Variability of cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: lessons for inferring generalizability. *Value Health* 2005; 8(1): 10 -23.
79. Franklin GA. The driving force in hospital formularies: economics versus efficacy. *Am J Surg* 2003; 186(5): 55-64.
80. Jonsson B. Changing health environment: the challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4): 5 -10.
81. Mason JM, Mason AR. The generability of pharmacoeconomic studies: issues and challenges ahead. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(10): 937 -45.
82. Neumann PJ. The arrival of economic evidence in managed care formulary decisions: the unsolicited request process. *Med Care* 2005; 43(Suppl 7): 27 -32.
83. Brooks EA, Lacey LF, Payne SL, Miller DW. *Am J Management Care*. 2001; 7(7): 677-82.

84. Kanwal F, Gralnek IA, Martin P, et al. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 821 - 31.