

# Medikal, sosyal ve ekonomik boyutu ile Türkiye’de kronik viral hepatit sorunu

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz



1957 Erzurum, Oltu doğumludur. 1981 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nden mezun oldu. 1989’da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimini tamamlayarak aynı yıl Hepatoloji Bilim Dalı’nda çalışmaya başladı. 1992 yılında doçent, 1988’de profesör oldu. Halen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı’nda çalışmaktadır.

**K**ronik viral hepatitler sadece bir hastalık olarak değil, sosyal ve ekonomik yönleri ile de ele alınması gereken bir ülke sorunudur. B ve C hepatiti birlikte değerlendirildiğinde, dünyada 500 milyondan fazla insanı doğrudan, bunun birkaç katını da dolaylı olarak ilgilendiren boyutu ile günümüzün en önemli sağlık problemlerinden birisini oluşturmaktadır. Bir ülkede viral hepatit sorununun boyutu, niteliği, hepatitlerin sıklığı, risk gruplarının sosyoekonomik özellikleri, sağlık harcamalarının finansmanı temeline biçimlenmekte ve bir ölçüde o ül-

keye özgün bir sorun olarak karşımıza gelmektedir.

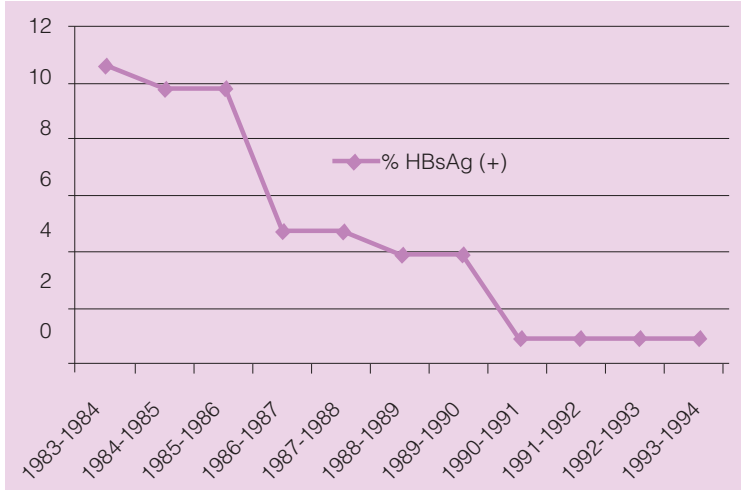
Ülkemizdeki HBsAg (+)'lik oranının bu konuda yapılmış çok sayıda araştırma ve yayına rağmen sağlıklı bir şekilde belirlenebilmiş olduğu kuşkuludur. Bu oranın yaklaşık olarak % 5 civarında olduğunu ifade ederek 3.5 milyon kişide kronik HBV (Hepatit B Virüsü) enfeksiyonu bulunduğu sonucuna varabiliriz. Uygulanmaya başlanmış olan hepatit B aşılama programının zaman içerisinde bu hastalığı azaltacağı beklenilebilir, ancak bunun gerçekleşmesi uzun bir süre alacak ve önümüzdeki 15-20 yıl boyunca halen enfekte olan hastaların yaşayacağı sorunlar ağırlığı-

nı korumaya devam edecektir.

Yaygın hepatit B aşılama programlarının ilk ve en başarılı örneklerinden birisini oluşturan Taiwan aşılama programı 1984 yılında HBsAg (+) annelerden doğan çocukların, 1986’da tüm yeni doğanların, 1988-1990 tarihleri arasında ilköğrenim çağındaki çocukların programa katılması ile genişletilmiştir.

Bu uygulama neticesinde çocukluk çağı HBsAg pozitifliği 1980’lerde % 10’un üzerindeyken, 1990’ların ikinci yarısından itibaren % 1-2 düzeyine indirilebilmiştir (Şekil 1), bu oran başlangıçta düşülenin biraz üzerinde olsa bile sağlanan başarı dikkat çekicidir .

Hepatitis A - Havrix 1440		
Hepatitis A - Havrix Jnr/Vaqtia Jnr/Avaxim		(2)
Hepatitis B - Engerix B / HB VaxII		(3)
Hep A/Hep B (Twinrix)	0,7,21 days and 12 Months or 0,1,6 Months	(3)
Hep A/Hep B (Twinrix Jnr)	0,1,6 Months	(3)
Influenza		



Şekil - 1: Taiwan aşısı programı için öngörülen koruma başarısı (N Engl J Med 1997; 336: 1855-9, verileri kullanılarak oluşturulmuştur.)

Uygulama benzerliği nedeniyle bu program için öngörülen ve gerçekleştirilen koruma başarısı Türkiye için de geleceğe dönük tahminlerde örnek alınabilir. Ulusal aşılama programımızın 10. yılına ulaştığımızı dikkate alırsak bu konuda sağlanan gelişmeleri ortaya koymak ve amaca ne ölçüde ulaşıldığını saptamak önem taşımaktadır.

Günümüz için geçerli kabul ettiğimiz % 5 HBsAg pozitiflik oranı ve bunun karşılığı olan 3.500.000 HBsAg (+) olgusunun büyük bir kısmını inaktif taşıyıcılar oluşturmaktadır. Bu konuda araştırmaya dayalı bir veri bulunmamakla birlikte yapılan tahmini değerlendirmeler HBsAg pozitif bulunanların % 10-30'unun kronik hepatit B, % 70-90'ının ise inaktif taşıyıcılardan oluştuğunu ifade etmektedir. Bu oranlar içerisinde ülkemizde yaklaşık olarak 700.000 kronik B hepatiti olgusunun bulunduğunu varsayabiliriz. Bu hastaların tümünün klinik takip gerektirdiği ve en az 2/3' ünün (~ 500.000) zaman içerisinde tedavi adayı olacağı varsayımı hepatit B için gereken sağlık harcamalarını belirlemek için yapılacak tahminlere temel oluşturabilir. Ülkemizdeki hepatit C sıklığını genelde % 0.5 - 1.8 arasında ifade dilmektedir. Sağlıklı bir epidemiyolojik verinin bulunmadığı bu alanda kişisel görüşüm, % 0.5 gibi bir rakamın temel alınabileceğidir ki, bu da 350.000 hepatit

C'li hasta anlamına gelmektedir. Sağlık giderlerinin hesaplanmasında bu hastaların da 2/3'ünün (~ 250.000) tedaviye aday olarak hesaba dahil etmemiz gerekmektedir.

Şubat 2008 için geçerli olan ilaç fiyatları dikkate alındığında, viral hepatit tedavisi için kullanılan ilaçların 48 haftalık maliyeti ve bunun kişi başına sağlık harcamasına oranı Tablo-1 de özetlenmiştir.

Akılcı bir uygulama ile ülkemizdeki ilaç fiyatlarının dünya ölçeğinde olduğundan daha düşük bir düzeyde tutulabilirdiği bir gerçektir. Bununla birlikte sağlığa ayrılabilen kaynaklarımız dikkate alındığında ilaç giderlerinin sağlık harcamaları içerisindeki boyutu önemini korumaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 yılı verileri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada, kronik hepatit B hastasının bir yıllık tedavi maliyeti ülkemizdeki bir yıllık sağlık harcamasının 5 - 62 katı arasında değişen bir harcamayı gerektirirken; bu oran ABD'de 0.5 - 3.6 kat arasındadır. Benzer şekilde hepatit C'li bir hastanın yıllık tedavi maliyeti Türkiye'de kişi başına yıllık sağlık harcamasının 100 katına yakın, ABD'de ise 5.6 katı civarında bir sağlık gideri ile karşılanabilmektedir.

Hepatit C tedavisi büyük ölçüde belirli

"Yapılması gerekenlerin başında bir ulusal viral hepatit programının hazırlanması ve yürütülmesi gelmektedir. Bu sorun sadece ilaç sanayiinin yönlendirmeleri veya bu alanda faaliyet gösteren derneklerin uğraş konusu olarak kalmamalıdır."

standartlara kavuşmuş bulunmaktadır. Hepatit B'de ise durum daha belirsizdir. Mevcut tedavi alternatifleri çok farklı maliyetler taşıyor görünse de buradaki sağlık giderlerinin tek başına ilacın yıllık maliyeti üzerinden karşılaştırılması doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Her bir ilacın kullanım endikasyonları, öngörülen tedavi süresi, beklenen yanıt oranı, direnç gelişmesi veya yanıtızlık durumunda oluşabilecek sorunlar bakımından ayrı ayrı değerlendirilmesi zorunludur.

Hepatit C tedavisinde virüsün genotipine göre değişen bir tedavi şeması içerisinde, genotip 1 olgularda % 45'e yakın; genotip 2 ve 3 HCV enfeksiyonlarında ise % 70-80 civarında bir kalıcı yanıt beklenmektedir. Tedavi süresi ve ribavirin dozunun farklılığına bağlı olarak hasta başına tedavi maliyeti (ilaç gideri) sırasıyla 29.876 YTL ve 13.332 YTL olmaktadır. Tedavi amacının kalıcı virolojik yanıt olduğu dikkate alınır ise beklenen yanıt oranları ile bir hastadaki kalıcı yanıtın elde edilebilmenin maliyeti genotip 1 olgularda 66. 390 YTL, genotip 2 ve 3 HCV enfeksiyonlarında ise 17.774 YTL civarında gerçekleşmektedir. Hastanın özelliklerine göre bu harcamaların % 5 - 10 arasında değişen bir ilaç dışı sağlık harcamasını da dikkate almamız gerekmektedir. Ülkemizdeki hastaların büyük bir kısmının (> %85) genotip 1 enfeksiyonlardan oluştuğu düşünülürse ortaya çıkacak harcama rakamlarının ne ölçüde büyük olacağı kolayca tahmin edilebilir. Bütün bu harcamalara rağmen olguların yarısında hastalığın varlığını sürdürmeye devam edecek olması ise sorunun diğer cephelerini oluşturmaktadır.

Son yıllarda ortaya çıkan bazı veriler, hepatit C tedavisinde daha ekonomik bir yaklaşımın mümkün olabileceği ümidini vermektedir. Başlangıç viral yükü

İlaç / Maliyet (YTL)	Türkiye	SHO	ABD*	SHO
Entekavir 0,5 mg	9323	X 28,7	10432	X 1.7
Adefovir Dipivoksil	9908	X 30,5	7967	X 1.3
Lamivudin	1565	X 4,8	2978	X 0.5
Peginterferon Alfa 2a	20236	X 62,3	22104	X 3.6
Ribavirin	9639	X 19,7	13020	X 2,1

Tablo-1: Hepatit tedavisinde maliyet (SHO: Kişi başına sağlık harcamasına oranı)

- ABD Doları, 2006 fiyatları ile.
- Kaynak: [http://www.hepb.org/pdf/HBV\\_Drug\\_Comparison\\_Costs.pdf](http://www.hepb.org/pdf/HBV_Drug_Comparison_Costs.pdf)



düşük olup hızlı virolojik yanıt gösteren genotip 1 HCV enfeksiyonlarının 24 haftalık tedavisi ile alınan neticelerinin 48 haftalık tedaviye benzer olduğunun gösterilmesi, gelecekte böyle bir yaklaşımı mümkün kılarak ilaç giderlerinde belirli bir azalmayı getirebilir. Diğer taraftan başka bazı çalışmalarla desteklenen 12. haftada erken virolojik yanıt vermekle birlikte HCV RNA'nın pozitif kaldığı hastalarda tedavi süresinin 72 haftaya uzatılması yönündeki eğilimler baskın olursa önümüzdeki yıllarda hepatit C'nin sağlıklı giderlerinin daha da artması kaçınılmaz olacaktır. Her iki konuda da hangi yaklaşımın daha doğru olduğunu şüphesiz ki bu konuda yapılan klinik araştırmalar belirleyecektir. Ancak bu konularda karar verdirici düzeydeki klinik çalışmaların hemen daima ilaç sanayinin sponsorluğu altında yürütülüyor olduğunu da unutmamak gerekir. Önümüzdeki yıllarda tedavi alanına girmesi beklenen yeni ilaçlar (proteaz inhibitörleri ve diğerleri) ile tedavi giderlerine yeni ve büyük yükler ekleneceğine hazır-

lıklılık olmak gerekir. Hepatit C tedavisinin 20 yıla yaklaşan geçmişine baktığımızda yeni tedavi protokollerinin her zaman öncekilerinden daha yüksek bir maliyet gerektirdiğini görmek mümkündür (Şekil-2).

Bu eğilim muhtemelen bundan sonraki dönemde de devam edecektir. Bu tür yeni ilaçların kullanıma dahil edilmesi bir yandan yeni olgularda hasta başına gereken harcamayı artıracak, bir yandan da günümüzdeki standart tedavi ile yanıt alınamamış hastaların yeni protokollerle tedavisi için hastadan veya hekimlerden kaynaklanan taleplere neden olacaktır.

Hepatit B için maliyet etkin bir tedavi yaklaşımının ortaya konulması daha zor ancak çok daha önemli bir konudur. Daha öncede değinildiği gibi konuyu sadece belirli bir kullanım süresi ile sınırlı olan ilaç giderleri ile değerlendirmek mümkün değildir. Hepatit B için geçerli tedavi alternatifleri içerisinde sadece interferonlar için tedavi süresinin önceden belirlenmesi mümkündür. Diğer ilaçlarda bu süre HBeAg (+) kronik B hepatitlerinde HBeAg serokonversiyonundan sonra 6 - 12 ay olarak kısmen belirli, ülkemizdeki olguların çoğunluğunu oluşturan HBeAg (-) hepatitler için ise belirsiz ve muhtemelen süresizdir. Bu belirsizliğin yaratacağı sorunun boyutunu anlamamız için bir yıllık hepatit B tedavisinin gerektirdiği ilaç giderleri ile birlikte muhtemel yanıt oranlarını da göz önünde tutmak gerekir (Tablo-2).

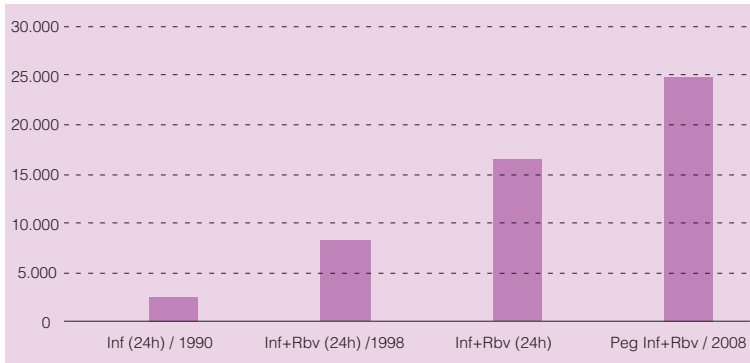
İnterferon için tedavi süresinin belirli olması başlangıçta çok önemli bir

avantaj gibi görünse de temel sorun 48 hafta sonunda yanıt alınmamış olan hastaların ne olacağı sorusudur. Bu hastalar tedavi endikasyonu taşıyorlarsa kaçınılmaz olarak diğer alternatiflerden birisi ile tedaviye devam edilecektir. Tedavi başlanılan HBeAg negatif hastalarda ise interferon tedavisi 48 haftada sonlandırılacak ancak bunların çok azında kalıcı yanıt alınmış olacaktır (HBV DNA kaybı % 63, yanıtın kalıcılığı % 20). Neticede hastaların büyük bir kısmı tedavi süresini önceden bilemeyeceğimiz ve günümüzde geçerli genel yaklaşım içerisinde HBsAg negatifleşene kadar oral antiviral tedavi almak zorunluluğu ile karşı karşıya kalacaktır.

Nukleos(t)id analogları ile tedavi başlanılan HBeAg (+) hastalarda en iyi ihtimalle 2. yılın sonunda hastaların % 20'sinde tedavi sonlandırılabilir, diğerlerinde ise aynı tedaviye devam edilmesi, başka bir ilaca geçilmesi veya kombine tedaviler gündeme gelecektir. İkinci yılın sonundaki toplam ilaç gideri dikkate alınırsa Lamivudine dışındaki bir ilacı kullanan hasta grubunda kalıcı yanıt alınmasının maliyeti hasta başına 93.230 YTL'na ulaşmış olacaktır. Tedavi süresi uzadıkça yapılacak değerlendirmelerde maliyetin çok daha yüksek rakamlarda gerçekleştiği görülecektir.

Aynı ilaç grubunun HBeAg (-) hastalarındaki kullanımında tedavi süresinin belirli olmaması, bir gider modellemesi yapmayı güçleştirmektedir. İyimser bir tahminle 2. yılın sonundan itibaren her yıl hastaların % 10'unda yanıt görüldüğü ve tedavinin sonlandırıldığını varsayımı ile 100 hastalık bir tedavi grubunda, 10 yıl içerisinde ortaya çıkacak ilaç gideri Tablo-3'te görülmektedir (Tablo-3). Bu modelleme ile HBeAg (-) kronik B hepatitinde bir hastada elde edilecek yanıtın maliyeti 116.550 YTL olacaktır. Antivirallerin kullanımı ile yaşanılması kaçınılmaz olan direnç gelişimi ve bunun getireceği ek maliyetler bu tahmini giderleri çok daha yüksek rakamlara taşıyabileceklerdir. Daha da önemlisi nüks eden olguların tedavisinin getireceği maliyet bu modellemenin içerisinde yer almamaktadır. Bunlarda hesaba katılacak olursa ortaya çıkacak ilaç maliyeti çok daha yüksek rakamlara ulaşacaktır.

Buraya kadar anlatmaya çalıştığım viral hepatit tedavisinin görüldüğünden, daha doğrusu gösterilmek istenilenden çok daha yüksek maliyetli bir sorun olduğudur. Viral hepatitlerin ülkemizdeki yaygınlığı ve sağlığa ayırabileceğimiz kaynakların kısıtlılığı karşısında akılcı bazı yaklaşımları geliştirmek ve uygulamak zorundayız. Kolaya kaçan bir yaklaşım "sağlığa ayrılan kaynaklar artırıl-



Şekil-2: Hepatit C tedavi maliyetinin zaman içerisinde değişimi (ABD Doları olarak)

(%)	İnterferon	Lamivudine	Adefovir	Entacavir
HBeAg serokonversiyonu	30	19	12	22
Yanıtın kalıcılığı	80-90	50-80	90	70
<b>HBeAg (-) Kronik B hepatitinde 48 hafta tedavi / HBV DNA Negatifliği</b>				
HBV DNA kaybı	60	65	50	90
Yanıtın kalıcılığı	20	< 10	5	?

Tablo 2: Kronik B Hepatitinde yanıt oranları (10) HBeAg (+) Kronik B hepatitinde 48 hafta tedavi/HBeAg serokonversiyonu

malıdır" görüşünü dile getirmek olabilir. Elbette bu da yapılmalıdır, ancak bilmemiz gereken bunun getireceği olanakların da sınırlı kalacağıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerindeki bilgileri temel aldığımızda, Türkiye'de sağlık harcamalarına ayrılan pay gayri safi yurtiçi hasılanın % 7,7'si kadardır. Bu oran Yunanistan'da % 7,9, İngiltere'de ise % 8,1'dir. Sorun bu oranın düşüklüğünden çok, bunun karşılığında ortaya çıkan rakamın küçüklüğüdür. Aynı istatistiklere göre ortalama dolar kuru üzerinden kişi başına yıllık sağlık harcaması ülkemizde 324 Dolar, Yunanistan'da 1.879 Dolar, İngiltere'de ise 2.889 Dolar'dır. Anlaşılması gereken sağlığa ayrılan payın değil, sağlığa ayrılan payın reel karşılığının dünya ölçeğinde küçük kaldığıdır.

Bu gerçekler karşısında görünen tek çözüm, ülkemiz kaynaklarının daha verimli ve akılcı bir şekilde kullanılması olmaktadır. Verimli bir kullanımdan kasıt hastaların çağdaş tedavi olanaklarından yoksun bırakacak gereksiz kısıtlamaların getirilmesi değil, mevcut bilimsel verilerin gösterdiği doğrular ile uyumlu en akılcı tedavi yaklaşımlarının ortaya konulması zorunluluğudur. Bunu basitçe bir maliyet etkinlik analizi olarak da anlamamak gerekir. Bilinmelidir ki, maliyet etkinlik analizleri çoğu defa neyi kanıtlamak istiyor ise ona göre biçimlendirilir ve kolaylıkla istenildiği şekilde yönlendirilebilir. Burada en azından maliyet etkinlik analizlerinin yapılmasında esas alınan harcama ölçülerinin ulusal verilere göre düzenlenmiş olmasına özen göstermek gereklidir.

Hepatit tedavisinin geleceğini planlarken henüz hastaların küçük bir kısmının tedavi almakta olduğu unutulmalıdır. Bunun nedenleri bu yazının kapsamı dışında kalmaktadır, ancak görevimiz tedavisi gereken tüm hastaları bu olanaklardan yaralandırmak olduğuna göre konunun mali boyutunu hesaplarken

bu günkü giderleri değil gelecekte ortaya çıkacak sağlık harcamalarının dikkate alınması zorunludur.

Yapılması gerekenlerin başında bir ulusal viral hepatit programının hazırlanması ve yürütülmesi gelmektedir. Bu sorun sadece ilaç sanayinin yönlendirmeleri veya bu alanda faaliyet gösteren derneklerin uğraş konusu olarak kalmamalıdır.

#### Kaynaklar

Mıstık R.: Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi ve yayınların İrdelenmesi. *Viral Hepatit 2007: 10-50*, Viral Hepatitle Savaşım Derneği.

Kronik B Hepatiti: Tanı, Yaklaşım, Tedavi, Takip Kılavuzu. 2007: 2-5. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği.

Chien Y-C., Jan C-F., Kuo H-S., Chen C-J.: Nationwide Hepatitis B Vaccination Program in Taiwan: Effectiveness in the Nationwide Hepatitis B Vaccination Program in Taiwan: Effectiveness in the 20 Years After It Was Launched *Epidemiol Rev 2006;28: 126-135*.

Chang MH., Chen CJ., Lai MS., Hsu HM., Wu TC., Kong MS., Liang DC., Shau WY., Chen DS.: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997;336: 1855-9*.

Chen HL., Chang MH., Hsu HY., et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA 1996;276: 906-8*.

Mert A.: İnaktif HBsAg taşıyıcılığı. *Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed) Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007, İstanbul. 148 - 159*.

Yalçın K., Değertekin H., Akkız H.: HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *The Turkish Journal of Gastroenterology. 1999; 10(3): 249 - 252*.

Jensen DM., Morgan TR., Marcellin P., Pockros PJ., Reddy KR., Hadziyannis SJ., et al: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology. 2006;43(5): 954 - 60*.



"Viral hepatitlerin ülkemizdeki yaygınlığı ve sağlığa ayırabileceğimiz kaynakların kısıtlılığı karşısında akılcı bazı yaklaşımları geliştirmek ve uygulamak zorundayız. Kolaya kaçan bir yaklaşım "sağlığa ayrılan kaynak artırılmalıdır" görüşünü dile getirmek olabilir. Elbette bu da yapılmalıdır, ancak bilmemiz gereken bunun getireceği olanakların da sınırlı kalacağıdır."

Nakamura J., Toyabe SI., Aoyagi Y., Akazawa K.: Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat. 2008;15(4): 293 - 9*.

Pearlman BL., Ehleben C., Saifee S.: Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology. 2007;46(6): 1671-4*.

Lok ASF., McMahon BJ.: Chronic Hepatitis B. *Hepatology 2007;45(2): 507 - 538*.

Yıl	Tedavi alan hasta	Yanıtlı hasta	Tedavi gideri*	Bir yıl için toplam tedavi gideri
1	100	0	9323	932300
2	100	0	9323	932300
3	90	10	9323	839070
4	81	19	9323	755163
5	73	27	9323	679647
6	66	34	9323	611682
7	59	41	9323	550514
8	53	47	9323	495462
9	48	52	9323	445916
10	43	57	9323	4013245
Toplam	43	57		6 643 379

Tablo- 3: HBeAg (-) olgularda tedavi maliyeti için kuramsal model  
\*Sabit fiyatla bir hasta için senelik ilaç harcaması