



Pneumokokkinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Tallinn 2011



Lühendid ja mõisted

TTH= tervisetehnoloogia hindamine, ingl *health technology assessment, HTA*; multidistsiplinaarne protsess, mis koondab infot tervisetehnoloogiate kasutamise meditsiinilistest, sotsiaalsetest, majanduslikest ning eetilistest aspektidest süstemaatilisel, läbipaistaval ja objektiivsel viisil (www.eunetha.net)

PCV= pneumokoki konjugeeritud vaktsiin

IPI= invasiivne pneumokokist põhjustatud infektsioon

QALY= kvaliteediga kohandatud eluaasta, ingl *quality-adjusted life year*; suurus, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0-1 (näiteks, kui hea tervisega inimene elab 1 aasta, annab see 1 QALY; veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta annab 0,9 QALY)

DALY= summaarse tervisekaotuse ehk haiguskoormuse näitaja, mis ühendab haigestumusest ja suremusest tingitud tervisekaod, ingl *disability adjusted life years*; enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad + aastad, mida inimene pole elanud täie tervise juures

Lisandunud eluaasta= ingl *life year gained, LYG; life year saved, LYS*; sekkumise tulemusena ärahoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta

ICER= täiendkulu tõhususe määr, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise kulude vahe jagatud uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise tulemuslikkuse vahega

Serotüüpide asendumisfenomen= ingl *serotype replacement*; vaktsineerimisega langeb oluliselt vaktsiiniga kaetavate bakteritüvede poolt põhjustatud haigestumine, kuid kasvab vaktsiiniga mittehõlmatud tüvede esinemissagedus haigustekitajatena

Üldimmuunsusfohn= ingl *herd effect*; ühe grupi (nt laste) vaktsineerimisel, langeb vähenenud nakatumisohu tõttu haigestumus ka mitte-vaktsineeritute (nt täiskasvanute) seas

Käesoleva raporti on Sotsiaalministeeriumi tellimusel koostanud:

Marje Oona, Tartu Ülikooli peremeditsiini dotsent

Eda Tamm, TÜ Kliinikumi Lastekliiniku ägedate infektsioonide osakonna vanemarst-õppejõud

Kristi Liiv, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi kommunikatsiooni spetsialist

Eva Palm, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Janek Saluse, Tartu Ülikooli terviseökonomika lektor

Raul Kiiwet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Kokkuvõte	4
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	5
2. Pneumokoki põhjustatud infektsioonid	6
2.1 Haigustekitaja ja haiguste kirjeldus	
2.2 Epidemioloogia Euroopas ja Eestis	
3. Haiguskoormus	8
4. Ravi ja ennetamine	10
4.1 Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades	
4.2 Asendumisfenomen	
5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus	12
5.1 Infoallikad vaktsiinide efektiivsuse uuringute kohta	
5.2 Randomiseeritud kliinilised uuringud	
5.3 Meta-analüüsid ja ülevaateartiklid	
5.4 Vaktsineerimisjärgsed levimusuuringud	
5.5 Vaktsiinide ohutus	
5.6 Kokkuvõtte vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest	
6. Pneumokokkinfektsiooni vaktsiinide kulutõhusus	22
6.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise meetoodika	
6.2 Uuringute ülevaade	
6.3 Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe uuringutest	
7. Kulutõhususe arvutamise meetoodika	34
7.1 Kulutõhususe hindamise eesmärgid	
7.2 Mudel ja selle kirjeldus	
7.3 Mudeli eeldused ja sisendid	
7.3.1 Ajaperspektiiv	
7.3.2 Terviseseisundid ja neile vastav ravi	
7.3.3 Populatsioon	
7.3.4 Vaktsineerimise skeem ja kaetus	
7.3.5 Vaktsiinide efektiivsus	
7.3.6 Üleminekutõenäosused	
7.3.7 Elukvaliteedi langus	
7.3.8 Vaktsiinide hinnad	
7.3.9 Ravikulud	
7.3.10 Kulud hooldushüvitisele	
8. Kulutõhususe modelleerimine - tulemused	42
8.1 Baas-stsenaarium	
8.2 Tundlikkuse analüüsid – sisendite mõju tulemustele	
8.2.1 Vaktsiinide hind	
8.2.2 Vaktsiinide efektiivsus	
8.2.3 Ravikulud	
8.3 Kokkuvõtte tulemustest	
Arutelu	47
Kasutatud kirjandus	48
Summary	54
Lisa 1. Efektiivsuse uuringud MEDLINE'ist	55
Lisa 2. Markovi mudeli joonis	57
Lisa 3. Mudelis kasutatud sisendid	58
Lisa 4. Kulutõhususe piirmäärad	64

Kokkuvõte

Raporti eesmärk: Hinnata Eesti andmetel tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist pneumokokkinfektsiooni vastase vaktsineerimise kulutõhusust 7-, 10- või 13-valentse vaktsiini (PCV7, PCV10, PCV13) kasutamisel võrreldes mittevaktsineerimisega.

Mudeli eeldused, sisendid ja väljundid: Markovi mudelisse võeti vastsündinute aastane sünnikohort (16 000 last), keda jälgiti 5-aastaseks saamiseni. Eeldati, et vaktsineeritakse 95% lastest. Baas-stsenaariumis oli PCV7 efektiivsuseks ambulatoorset ravi vajava keskkõrvapõletiku (otiidi) ja kopsupõletiku (pneumoonia) ärahoidmisel 6%, ja statsionaarset ravi vajavate otiidi haigusjuhtude ärahoidmisel 12%, statsionaarse pneumoonia korral 27% ning invasiivsete infektsioonide ja nende tagajärjel tekkida võivate surmajuhtude ennetamisel 58%. Eeldati, et suurema hulga serotüüpide sisalduse tõttu on PCV10 kõigi seisundite ennetamisel 5% ja PCV13 10% efektiivsem kui PCV7.

Mudeli väljunditeks olid ambulatoorset ja statsionaarset ravi vajavad haigusjuhud, millest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY) kohordi kohta vaktsineerimise ja mittevaktsineerimise korral. Kulude poolel kaasati mudelisse nimetatud haigusseisundite korral tervishoiusüsteemi rahastaja kulutused raviteenustele, ravimitele ja hooldushüvitistele. Vaktsineerimise korral lisati kuludele vaktsiinide maksumus. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 5% aastas.

Tulemused: Vaktsineerimisega hoitaks aastase sünnikohordi kohta laste esimesel viiel eluaastal ära ligi 1500 ambulatoorset ja 70 statsionaarset ravi vajavat otiidi haigusjuhtu, 150 ambulatoorset ja 150 statsionaarset pneumoonia ning 10 invasiivse infektsiooni haigusjuhtu. Võrreldes mittevaktsineerimisega võidetakse vaktsineerimise korral viie aasta jooksul sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist 35–37 QALY.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist ja kõige tõenäolisemate stsenaariumite korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) vaktsiinide kasutamisel vahemikus 29 000–55 000 € iga lisanduva QALY kohta. Kõige enam mõjutab täiendkulu tõhususe määra vaktsiinide hind ja surmajuhtude esinemise tõenäosus.

Järeldused: Pneumokokknakkuse vastane vaktsineerimine aitaks ära hoida märkimisväärsel hulgal erineva raskusastmega keskkõrvapõletiku, kopsupõletiku ja invasiivsete pneumokokk-infektsioonide haigusjuhte. Samas ületavad kulutused vaktsineerimisele mitmekordselt ravikuludelt saadava kokkuhoiu. Vaktsineerimise korral kujuneb ühe lisanduva täiskvaliteetse eluaasta maksumuseks 29 000–62 000 €.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raport on koostatud Sotsiaalministeeriumi tellimusel ja lepingu kohaselt on analüüsi eesmärgiks tuvastada, milline on pneumokokkinfektsiooni vastase vaksineerimise mõju rahva tervisele ja ravikuludele avalikus tervishoiusüsteemis. Ülesandepüstituse alusel osutuvad vaksineerimised kulutõhusaks juhul, kui nende rakendamisel on saavutatav tervisetulem (*health benefit*) suurem kui kulutades sama hulga vahendeid teistele ravi- ja ennetusviisidele, mida kasutatakse sarnaste eesmärkide saavutamiseks.

Uuringu läbiviimisel arvestatakse Sotsiaalministeeriumi tellimusel järgmiste eeldustega:

- pneumokokkinfektsiooni vastane vaksineerimine toimub riikliku immuniseerimiskava raames ja sellega on hõlmatud lapsed 6. elunädalast kuni 2. eluaastani;
- eeldatav vaksineerimistega hõlmatus on 95%;
- vaksineerimisel kasutatakse kas vaktsiini *Prevenar* (PCV7), *Synflorix* (PCV10) või *Prevenar 13* (PCV13) ning kolmedoosilist vaksineerimise skeemi.

Teema avamiseks kirjeldatakse esmalt haigustekitajat, haigestumisnäitajaid, haiguste ravi ja ennetamise võimalusi. Seejärel antakse ülevaade kasutuselolevatest pneumokokkinfektsiooni vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest ning vaktsiinide kasutamisest maailma riikides.

Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis võtab kokku mujal maailmas läbiviidud kulutõhususe uuringute tulemused. Viimases kahes peatükis on esitatud Eestis pneumokokkinfektsiooni vastase vaksineerimise kulutõhususe arvutamise meetodika ja analüüsi tulemused.

2. Pneumokoki põhjustatud infektsioonid

2.1 Haigustekitaja ja haiguste kirjeldus

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid nii täiskasvanu- kui lapseas. Mikroobi peamiseks virulentsusfaktoriks on polüsahhariidkihn, mille antigeense koostise järgi eristatakse 91 erinevat serotüüpi ja 46 serogruppi. Kliinilist tähtsust omavad umbes 20 serogruppi, millest peamised infektsiooni tekitajad lastel on serogrupid 1, 6, 14, 19 ja 23. Samad serogrupid koos 3 serogrupiga domineerivad ka vanematel lastel ja täiskasvanutel (Hausdorff 2000). Mikroobi reservuaariks ja inimeselt inimesele ülekande peamiseks allikaks on ninaneel, kust tekitaja levib keskkonda piisknakkuse teel.

Pneumokokid põhjustavad nii invasiivset kui mitteinvasiivset infektsiooni. Mitteinvasiivne infektsioon piirdub ainult limaskestade haaratusega ning kõige sagedasemateks haigusteks on äge keskkõrvapõletik, põskkoopapõletik ja kopsupõletik. Seejuures tuleb arvestada, et mitteinvasiivsete infektsioonide korral kliinilises praktikas tavaliselt ei määrata, millise haigustekitaja poolt on haigused tekitatud. Ägedat keskkõrvapõletikku põevad peamiselt alla 2-aastased lapsed ning kõikidest keskkõrvapõletikest on 30–50% põhjustatud pneumokoki poolt (Isaacman 2010).

Limaskesta barjääri ületamisel võib välja kujuneda invasiivne pneumokiline infektsioon (IPI), mille tagajärjedena on sagedasemad baktereemia ja baktereemiaga kulgev kopsupõletik, harvem esinevad meningiit ja sepsis. Üksikjuhtudel diagnoositakse periorbitaalset tselluliiti, endo- ja perikardiiti, peritoniiti, artriiti, osteomüeliiti ja pehmete kudede infektsiooni. Haigestumus invasiivsesse infektsiooni on kõige sagedasem alla 2-aastaste ja vanemate kui 65-aastaste vanusrühmas ja riskirühmadel, kuhu kuuluvad krooniliste haigustega, immuundefitsiitsusega ja aspleeniaga patsiendid, HIV-positiivsed ja sisekõrva implantaadiga isikud.

2.2 Epidemioloogia Euroopas ja Eestis

Võrreldes USA-ga on Euroopas haigestumus IPI tagajärjel oluliselt väiksem, vastavalt 160 ja 44,4 juhtu 100 000 alla 2-aastase lapse kohta aastas (Isaacman 2010). Andmed IPI haigestumuse kohta Euroopas on riigiti erinevad. Selle põhjusteks on eelkõige erinevused pneumokoki seiresüsteemis (aktiivne või passiivne seire), verekülvide võtmise praktikas ja muudes faktorites. Näiteks Soomes ja Belgias oli haigestumus IPI tagajärjel alla 2-aastaste laste seas vastavalt 40 ja

100 juhtu 100 000 lapse kohta aastas. Keskmise haigestumus pneumokokilisse meningiiti Euroopas oli 10 juhtu 100 000 alla 2-aastase lapse kohta aastas, olles kõrgeim Belgias ja madalaim Soomes – vastavalt 16 ja 4 juhtu. Keskmise suremus pneumokokilisse meningiiti oli alla 5-aastastel lastel 11,4% ja alla 2-aastastel lastel 4,1%. Kõige levinumateks serotüüpideks IPI korral Euroopas on serotüübid 14, 6B, 19F ja 23F (Isaacman 2010).

Andmed otiiti haigestumuse kohta Euroopas on samuti riigiti erinevad. Soomes läbi viidud uurimuses (Eskola 2001) selgus, et aastas diagnoositakse alla 2-aastastel lastel kokku kuni 40 000 pneumokoki poolt põhjustatud kõrvapõletiku episoodi. Kõige sagedasemad pneumokoki serotüübid, mis isoleeriti otiitide korral, olid 3, 6, 14, 19 ja 23F (Rodgers 2009). Teine, Soomes läbi viidud uurimus näitas, et pneumokokilisse kopsupõletikku haigestumus alla 5-aasta vanustel lastel oli 8,6 juhtu 1000 lapse kohta ehk 2500 juhtu aastas (Heiskanen-Kosma 1998). Täiskasvanute seas on pneumokokilise kopsupõletiku levimus üle 60-aastaste seas isegi suurem, ulatudes 14,8 juhuni 1000 üle 60-aastase täiskasvanu kohta (Koivula 1994).

Eestis läbi viidud retrospektiivse uuringu tulemusena oli haigestumus pneumokokilisse meningiiti sarnane Soomega – 5 juhtu 100 000 alla 2-aastase lapse kohta aastas. Kokku diagnoositi Eestis aastatel 1998–2007 pneumokokilist meningiiti 29 lapsel vanuses kuni 14 aastat ja neist suri kolm. Alla üheaastaseid lapsi oli haigestunute seas kolm (Uudelepp 2008).

Eestis aastatel 2007–2008 läbi viidud prospektiivse meningiidi uuringu andmetel diagnoositi pneumokokilist meningiiti 31 patsiendil, kellest 5 olid lapsed, nendest 2 esimesel eluaastal (publitseerimata andmed). Aastatel 1999–2003 teostati kolonisatsiooni uuring, kus isoleeritud tüvedel olid kõige sagedasemad serotüübid 19, 23, 6 ja 14 (Tamm 2007). Aastatel 2004–2007 peamiselt täiskasvanutelt kogutud ja serotüüpiseeritud neljakümnest invasiivsest tüvest kuulusid 65% (26 tüve) PCV7-s sisalduvate serotüüpide hulka (publitseerimata andmed).

3. Haiguskoormus

Eesti nakkushaiguste statistika annab ebapiisavat informatsiooni pneumokokkinfektsiooni põhjustatud haigusjuhtude sageduse kohta ja ei võimalda hinnata sellest tulenevat haiguskoormust Eestis.

Et saada täiendavat informatsiooni mitte-invasiivse pneumokokkinfektsiooni ravist ja selle ravi maksumusest Eesti tervishoiusüsteemile, tegime päringu Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi, kust saadud väljavõte sisaldas arveid, mis olid 2010.a tasutud kuni 5-aastaste laste keskkõrvapõletiku ja kopsupõletiku raviks. Väljavõte sisaldas infot lapse vanuse, soo, elukoha ja raviasutuse kohta ning kõigi osutatud teenuste nimetusi, arvu ja maksumust.

Keskkõrvapõletikuks loeti kõik ravijuhud, kus ravijuhu põhidiagnoosideks olid kas H65 (mädata keskkõrvapõletik), H66 (mädane keskkõrvapõletik) või trummiõõne dreeneerimine (teenusekood 021004).

Pneumokokist põhjustatud kopsupõletikuks arvestati kõik ravijuhud, mille põhidiagnoosi koodideks olid J13 (streptokoki tekitatud pneumoonia), J15 (muu bakteriaalne pneumoonia) või J18 (täpsustamata tekitajaga pneumoonia).

Täiendav päring tehti sel viisil leitud laste kohta retseptide andmebaasist. Väljavõte sisaldas neile välja kirjutatud antibiootikumide andmeid (ATC kood J01), et hinnata, kui palju oli vastavate haigusjuhtude raviks ravimeid kasutatud.

Sel viisil arvestatud haiguskoormuse puhul on pneumokokist tingitud haigestumine (ja vaksineerimise kasulik toime) oluliselt ülehinnatud, sest teadaolevalt põhjustavad otiite ja pneumooniat ka mitmed teised haigustekitajad.

IPI haigestumise tõenäosused on arvatud TÜ Kliinikumi Lastekliiniku, Lääne-Tallinna Keskhaigla ja Tallinna Lastehaigla vastavate ravijuhtude statistikast ajavahemikul 1998–2007 (Uudelepp 2008) ning nende haigusjuhtude ravikulud arvatati Haigekassa 2010 andmetest.

Kokku oli Haigekassa väljavõttes diagnoosidega H65 või H66 arveid 13 700, mis kajastasid keskkõrvapõletike ravi alla 5-aastaste laste seas 2010.a. Raviarvetest 97% olid perearsti või eriarsti külastused ja 432 (3%) haiglaravi arved. Kopsupõletiku ravi kajastavaid arveid (diagnoosid J13, J15 või J18) oli Haigekassa väljavõttes 2010.a väljastatud 1839 lapsele. Raviarvetest 73% olid perearsti või eriarsti külastused ja 500 (27%) haiglaravi arved.

Tabel 1. Otiidi ja pneumoonia tõttu arstiabi vajanud laste vanuseline jaotus ja osakaal oma aastakäigu laste koguarvust (16 000 last)

Vanus	Otiit (H65 või H66)	% aastakäigust	Pneumoonia (J13, J15, J18)	% aasta-käigust
0–1	1694	10,6%	215	1,3%
1–2	2669	16,7%	378	2,4%
2–3	3421	21,4%	573	3,6%
3–4	3394	21,2%	413	2,6%
4–5	2522	15,8%	260	1,6%
Kokku	13 700	88,9%	1839	11,9%

Eestis oli Statistikaameti andmetel 2010.a 77 100 alla 5-aastast last ja neist 17,8% (13 700 last) oli aasta jooksul saanud ravi keskkõrvapõletiku diagnoosiga ning 2,4% (1839 last) kopsupõletiku diagnoosiga. Kokkuvõttes saab Haigekassa raviarvete alusel Eesti lastest enne 5-aastaseks saamist 89% ravi keskkõrvapõletiku ja 12% kopsupõletiku tõttu.

Otiidi tõttu arsti poole pöördumine on Eestis võrreldaval tasemel näiteks Soome, USA ja Kanadaga, kus 1–2-aastaste seas on haigestumus isegi mõnevõrra kõrgem kui 1000 juhtu 1000 lapse kohta aastas (Salo 2005, DeWals 2003, Lieu 2000). Samas Belgias, Šveitsis ja Hispaanias on haigestumus oluliselt madalam (Beutels 2006, Ess 2003, Asensi 2004). Kuigi pneumokokkinfektsioon pole nimetatud haiguste ainus põhjus, on see siiski nende kõige sagedasem põhjus.

4. Ravi ja ennetamine

Pneumokokkinfektsiooni valikravimiks on traditsiooniliselt olnud penitsilliin. Viimase kolmekümne aasta jooksul on paljudes riikides pneumokokid muutunud penitsilliin-resistentseteks (25–50% Hispaanias, Prantsusmaal; 10–25% Portugalis, Soomes ja Türgis; 1–5% UK-s, Norras ja Rootsis) ning on suurenenud ka resistentsus tsefalosporiinide suhtes (36% Slovakkias), mis oluliselt raskendab invasiivse infektsiooni ravi (Reinert 2009).

Eestis on pneumokokid siiani säilitanud tundlikkuse penitsilliini suhtes. EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) andmetel oli 2009.a Eestis penitsilliinile mittetundlike tüvesid leitud vähem kui 5% haigusjuhtudest ja penitsilliin-resistentsus invasiivsete tüvede hulgas on üliharv (EARSS 2010). Seetõttu on pneumokokkinfektsiooni esmavaliku antibiootikumiks Eestis jätkuvalt penitsilliinid.

4.1 Vaktsiinid riiklikes immuniseerimiskavades

PCV on riiklikesse immuniseerimiskavadesse lisatud või lähiaastatel lisamine otsustatud 92 maailma riigis. Euroopa riikidest on 2011.a septembri seisuga pneumokoki vastane vaktsineerimine kõigile alla 2-aastastele lastele võimaldatud 25 riigis: Albaanias, Andorras, Bulgaarias, Küprosel, Tšehhis, Taanis, Prantsusmaal, Saksamaal, Kreekas, Ungaris, Irimaal, Israelis, Kažastanis, Lätis, Leedus, Luksemburis, Maltal, Hollandis, Norras, Soomes, Slovakkias, Rootsis, Šveitsis, Türgis ja Suurbritannias. Lätis lisati PCV7 vaktsineerimiskavasse aastal 2010, Rootsis aasta varem ning Soomes on alates 2010.a kasutusel PCV10. Kõigis kolmes naaberriigis manustatakse lastele kolm doosi – 3., 5. ja 12. kuu vanuselt. Leedus alustati vaktsineerimist 2011.a septembris.

Riskirühmadele on vaktsineerimine soovituslik Austrias, Belgias, Itaalias, Sloveenias ja Hispaanias. Põhja- ja Lõuna-Ameerikas on PCV üheksateistkümne riigi vaktsineerimisprogrammis, sealhulgas USA-s (kõigile imikutele ja riskirühmadele). Aafrikas on vaktsiin september 2011 seisuga kasutusel kolmeteistkümnes riigis, lähiaastatel lisandub vaktsiin veel kuue riigi vaktsineerimiskavasse (WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2011).

4.2 Asendumisfenomen

Vaatamata PCV7 efektiivsusele esimestel kasutamisaastatel on viimasel ajal üha rohkem kirjeldatud vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide esilekerkimist invasiivse infektsiooni tekitajatena (*serotype replacement phenomenon*). Viisteist aastat tagasi USA-s alanud prospektiivse uuringu käigus, mis hõlmas 8 lastehaiglat, selgus, et aastatel 2005–2008 suurenes haigestumus uuesti peamiselt serotüüp 19A poolt põhjustatud IPI tõttu, mis moodustas 46% kõigist PCV7s mittesisalduvate serotüüpide põhjustatud IPI-dest (Kaplan 2010).

Hiljuti publitseeritud uurimus PCV7 efektiivsuse kohta pneumokokilise meningiidi profülaktikas näitas haigestumuse vähenemist vastavalt 64% ja 54% võrra alla 2-aastaste ja üle 65-aastaste vanuserühmades. Samas suurenes haigestumus PCV7s mittesisalduvate serotüüpide (19A, 22F ja 35B) poolt põhjustatud meningiiti (Hsu 2009). Mitmed 2010.a publitseeritud jälgimisuuringud näitasid, et võrreldes vaktsineerimiseelse ajaga on IPI haigestumus seoses vaktsiinis sisalduvate serotüüpide vähenemise ja uute serotüüpide esiletõusmisega jäänud praktiliselt muutumatuks (Hsu 2010, Techasaensiri 2010). Üheks oluliseks faktoriks uute serotüüpide esilekerkimisel on antibiootikumide ebaratsionaalne kasutamine, mis selekteerib välja antibiootikumresistentsed tüved (Dagan 2009).

Võrreldes USA-ga on Euroopas olukord mõnevõrra mitmekesisem. Serotüübid 1, 7F ja 19A muutusid sagedasemaks Inglismaal, Hispaanias ja Prantsusmaal juba enne PCV7 kasutuselevõttu. Samas pole Norras, kus PCV7 võeti üldisse vaktsineerimiskalendrisse 2006.a, asendusfenomeni täheldatud (Rose 2009). Seevastu suurenes Põhja-Prantsusmaal aastatel 2005–2008 haigestumus pneumokokilise meningiiti alla 2-aastaste laste seas 1,8 juhult 11,9 juhuni 100 000 lapse kohta peamiselt vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide arvelt (Alexandre 2010).

Hiljuti avaldatud uurimus vaktsiini kulutõhususe kohta Hollandis märgib, et arvestades olukorda, kus IPI tekitajatena on esile kerkinud uued serotüübid, ei ole Hollandis kehtiv neljadoosiline vaktsineerimisskeem enam kulutõhus (Rozenbaum 2010).

Invasiivne pneumokokiline infektsioon, eriti pneumokokiline meningiit, on küll harvaesinev haigus, kuid samas väga tõsise prognoosiga – vähemalt 10–20% juhtudest lõpeb surma või raskete tüsistustega (Isaacman 2010). PCV7 abil on saavutatud oluline haigestumuse ja suremuse vähenemine IPI tagajärjel. Samas on uute vaktsiinide rakendamisega kaasnenud uute serotüüpide esilekerkimine, mistõttu oodatud kasutegur on loodetust väiksem.

5. Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

Siinkohal käsitleme pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiine (PCV, *pneumococcal conjugate vaccine*), mis on immunogeensed lastele alates esimestest elukuudest. Immuunvastuse esilekutsumiseks on neis pneumokoki serotüübid konjugeeritud mittetoksilistele proteiinidele ja adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile.

Esimesena töötati välja seitsmevalentne vaktsiin (PCV7), mis võeti kasutusele enam kui kümme aastat tagasi. Tänapäeval on Eestis ja Euroopas müügiluba veel kahel vaktsiinil, mis sisaldavad täiendavalt kolme (PCV10) ja kuut (PCV13) serotüüpi.

Prevenar (Wyeth) sai müügiloa USA-s 2000.a ja Euroopa Liidus 2001.a. *Prevenar* sisaldab seitset serotüüpi ja kandjavalguna mittetoksilist mutantset difteeriatoksiini (CRM197). *Prevenar* ametlikuks näidustuseks on: *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F poolt põhjustatud haiguste (sealhulgas sepsis, meningiit, pneumoonia, baktereemia ja äge keskkõrvapõletik) vastane aktiivne immuniseerimine imikutel ja 2 kuu kuni 5 a vanustel lastel.

Synflorix (GlaxoSmithKline Biologicals) sai müügiloa Euroopa Liidus 2009.a märtsis ja USA-s sel vaktsiinil 2011.a seisuga müügiluba ei olnud. *Synflorix* sisaldab kümme serotüüpi (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F), mis on konjugeeritud difteeriatoksoidi, teetanusetoksoidi või *Haemophilus influenzae* proteiin D kandjavalgudega. Ametlikuks *Synflorix* näidustuseks on: Aktiivne immuniseerimine *Streptococcus pneumoniae* poolt põhjustatud invasiivse haiguse ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu imikutel ja lastel vanuses 6 nädalast kuni 5 a vanuseks saamiseni.

Prevenar 13 (Wyeth) sai müügiloa Euroopa Liidus 2009.a ja USA-s 2010.a. *Prevenar 13* sisaldab kolmeteist serotüüpi (1, 3, 4, 5, 6B, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A ja 23F), mis on kõik konjugeeritud difteeriatoksiini (CRM197) kandjavalguga. Ametlik *Prevenar 13* näidustus on: imikute ja 6 nädala kuni 5 aasta vanuste laste aktiivne vaktsineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu.

Kõigi kolme vaktsiini puhul sõltub manustamiskordade arv lapse vanusest ja sellest, kas valitakse kolme- või neljadosiline skeem. USA-s ja paljudes Euroopa riikides sisaldab soovitatav PCV7 vaktsineerimisskeem nelja doosi, millest kolm manustatakse enne ja viimane doos pärast 1-aastaseks saamist.

Taani, Soome, Itaalia, Norra ja Rootsi kasutavad kolme doosiga skeeme, kus esimesed kaks doosi manustatakse 3. ja 5. elukuul ning kolmas doos 11. või 12. kuu vanuselt.

Rootsi ja Fiji imikutel läbi viidud uuringutes (Käyhty 2005, Russell 2009) võrreldi kahe- ja kolmedoosilist PCV7 manustamisskeemi ning selgus, et juba kaks vaktsiinidoosi andsid rahuldava immuunvastuse viie bakteri serotüübi suhtes. Kolmas vaktsiinidoos kutsus esile tugeva immuunvastuse kõikide bakteri serotüüpide suhtes, millest järeldati, et kolmedoosiline vaktsineerimisskeem on efektiivsuselt võrreldav neljadoosiliselega.

Pneumokoki vaktsiine võib manustada samaaegselt teiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega. Erinevad vaktsiinid tuleb süstida erinevatesse kohtadesse. Kliinilistes uuringutes on vaktsiinide koosmanustamisel suurenenud palavikureaktisoonide sagedus võrreldes kuuevalentse vaktsiini üksinda manustamisega.

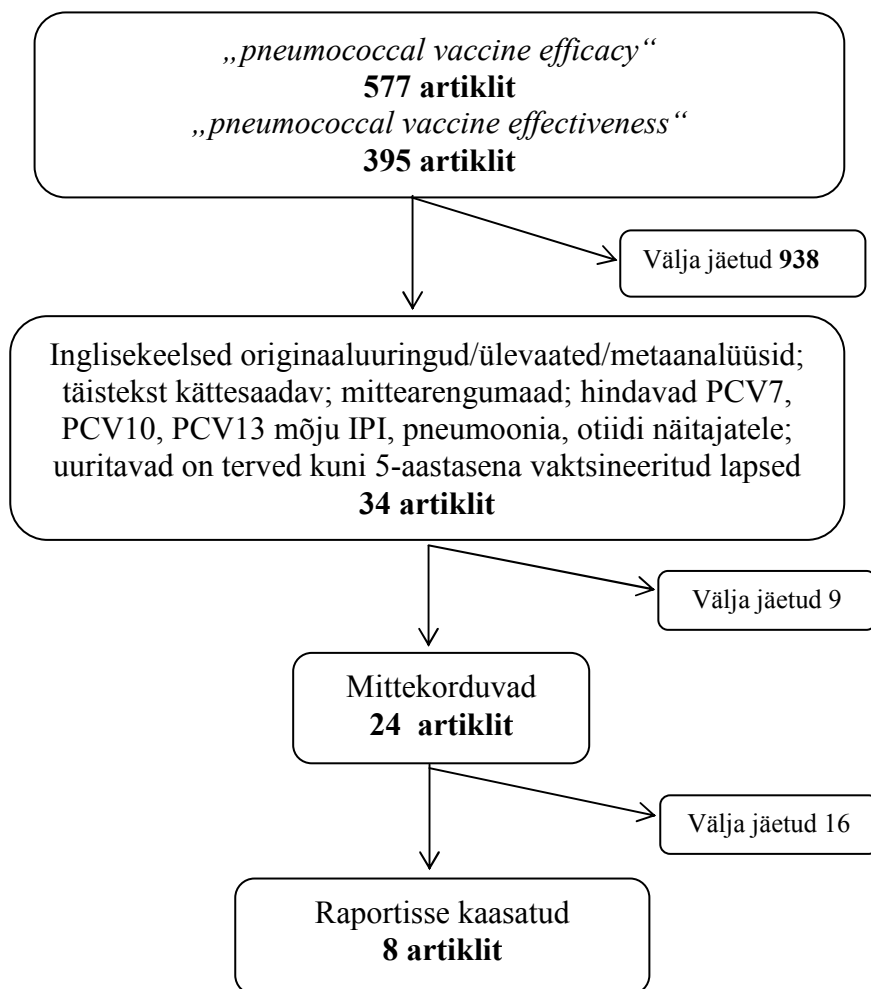
NB! Konjugeeritud pneumokokkvaktsiinid on efektiivsed ainult pneumokokkinfektsiooni profülaktikas ja eelkõige vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haiguste vastu ning ei kaitse muude invasiivset haigust, kopsupõletikku ega keskkõrvapõletikku põhjustavate mikroorganismide vastu. Samuti tuleb arvestada, et vaktsiinid ei pruugi kaitsta pneumokokist põhjustatud haiguste vastu kõiki vaktsineeritud isikuid.

5.1 Infoallikad vaktsiinide efektiivsuse uuringute kohta

Kõigi kolme vaktsiini puhul lähtuti efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel ametlikest ja 2011.a septembris kehtivatest ravimiomaduste kokkuvõtetest, mis on kättesaadavad Ravimiameti ja Euroopa Komisjoni veebilehtedel, samuti ravimite müügiloa andmisele eelneva protsessi (*scientific discussion*) ja toimiva turujäreelvalve käigus kogutud ja avaldatud avalikust informatsioonist. Täielikuma ülevaate saamiseks tehti otsingud MEDLINE'i ja Cochrane Reviews andmebaasides.

Otsing MEDLINE'i andmebaasis viidi läbi septembris 2011. Otsingu kohaks määrati lühikokkuvõtted (*abstract*) ja otsingusõnadena kasutati „*pneumococcal vaccine efficacy*“ ja „*pneumococcal vaccine effectiveness*“.

Otsingusõnadele vasteks saadud artiklite seast sobivate valimiseks pidid artiklid vastama järgmistele kriteeriumidele: inglisekeelsed originaaluuringud/ülevaadet/metaanalüüsid; täistekst kättesaadav; mittearengumaade andmetel läbiviidud; hindavad vaktsiinide PCV7, PCV10, PCV13 mõju IPI, pneumoonia, otiidi esinemisele ning uuritavateks on terved kuni 5-aastasena vaktsineeritud lapsed.



Joonis 1. Pneumokoki konjugeeritud vaktsiinide efektiivsust kirjeldavate artiklite selekteerimine MEDLINE andmebaasist.

Esmase otsingu tulemusena MEDLINE andmebaasist leitud 972 artiklist vastas kõigile kriteeriumitele 24 artiklit, mille avaldamisandmed on esitatud lisas 1. Järgnevas ülevaates on kasutatud 8 artikli tulemusi, mis pakkusid kvaliteetset ja mitmekülgset infot vaktsiinide efektiivsuse kohta.

Septembris 2011 tehti otsing ka Cochrane Reviews andmebaasis. Otsisõnale „*pneumococcal vaccine*“ saadi 35 vastet, millest kahte PCV efektiivsuse ülevaadet (Jansen et al 2009; Lucero et al 2009) on lähemalt kirjeldatud alapeatükis 5.3.

Esmalt on siin peatükis esitatud MEDLINE'i otsingu tulemusena sõelale jäänud ja ametlikes ravimiomaduste kokkuvõtetes võtmeallikatena kasutatud viie randomiseeritud kliinilise uuringu (Black 2000, Black 2002, Eskola 2001, Fireman 2003 ja Prymula 2006) lühikokkuvõtted. Kliiniliste uuringute puhul on eelistatud *intent to treat* analüüsi tulemusi ja nende puudumisel tulemusi *per protocol*.

Seejärel on esitatud kahe Cochrane'i ülevaate ja ühe MEDLINE'i otsingul leitud metaanalüüsi tulemused. Ülevaate lõpuosas on kolm epidemioloogilist uuringut MEDLINE'i andmebaasist ja üks CDC raport, mis kirjeldavad pneumokoki poolt põhjustatud haiguste levimust arenenud riikides enne ja pärast vaktsiini PCV7 kasutuselevõttu.

5.2 Randomiseeritud kliinilised uuringud

Tuleb rõhutada, et vaktsiinide *Prevenar 13* ja *Synflorix* efektiivsust IPI ärahoidmisel ei ole uuritud ning mõlema vaktsiini müügiload põhinevad selles osas immunogeensuse võrdlusuuringutel *Prevenar* vaktsiiniga ning *Prevenar* vaktsiiniga läbi viidud kliiniliste uuringute tulemustel. Immuunvastuste otsevõrdluse alusel hinnatakse, et seitsmevalentne *Prevenar* vähendab IPI esinemist 66% (95%CI 42–79%) ja *Synflorix* 74% (95%CI 60–83%).

Vaktsiiniga *Prevenar 13* ei ole läbi viidud kliinilise efektiivsuse uuringuid ei pneumoonia ega keskkõrvapõletiku suhtes ning müügiloa andmisel kehtestati *Prevenar 13*-le seitsmevalentse *Prevenar*'i näidustused arvestusega, et mõlemad firma Wyeth vaktsiinid on nende seitsme serotüübi osas identse koostise ja tootmisprotseduuriga ning sarnase immunogeensusega.

Ametlikus *Synflorix* näidustuses pneumoonia puudub, sest vastavat edukat kliinilist uuringut ei ole läbi viidud. Selle vaktsiini efektiivsus keskkõrvapõletiku ärahoidmisel põhineb POET uuringul (Prymula 2006). *Synflorix*'i ravimiomaduste kokkuvõte kirjeldab otsest võrdlusuuringut seitsmevalentse *Prevenar*'ga, kus demonstreeriti samaväärset immuunvastust viie serotüübi suhtes ning kahe serotüübi (6B ja 23F) korral oli *Synflorix* immunogeensus 12–13% võrra väiksem. Ka pärast revaktsineerimist olid *Synflorix* poolt esile kutsutud antikehade kontsentratsioonid madalamad enamike ühiste serotüüpide suhtes. Nende immunogeensus-erinevuste kliiniline tähendus on teadmata.

5.2.1 Black et al (2000)

Randomiseeritud topeltpime uuring (*Kaiser Permanente PCV7 Study*) viidi aastatel 1995–1998 läbi USA-s, 23-s Põhja-Kalifornia Kaiser Permanente meditsiinikeskuses. Vaktsiini PCV7 manustati pooltele 37 869 lapsest neli korda – 2., 4., 6. ja 12.-15. kuu vanuselt. Antud uuringu eesmärgiks oli hinnata PCV7 efektiivsust IPI-de ja otiidi ennetamisel lastel.

Vaktsiini efektiivsus vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud IPI-de ennetamisel oli 94% (95% CI 79–98%). Kõigi serotüüpide poolt põhjustatud haigestumus vähenes 89% (95% CI 74–96%) (*per protocol*; ITT andmeid IPI kohta ei esitata). Ei leitud, et vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigestumine oleks kasvanud. Efektiivsus (*intent to treat*) otiidist põhjustatud arstivisiitide vähendamisel oli 7,8% (95% CI 5,2–10,5%), otiidi haigusjuhtude ennetamisel 6,4% (95% CI 3,9–8,7%) ja korduva haigestumise ennetamisel 9,1% (95% CI 4,1–13,8%).

5.2.2 Black et al (2002)

Tegemist on sama uuringuga (*Kaiser Permanente PCV7 Study*), mille ülesehitust ja tulemusi esitati eelnevas (Black 2000) kokkuvõttes. Antud uuringus hinnati PCV7 efektiivsust kliinilise ja röntgenpildiga kinnitatud pneumoonia ennetamisel.

Vaktsiini efektiivsus (*intent to treat*) kliiniliselt diagnoositud pneumoonia ennetamisel oli 6% (95% CI -1,5–11,0%). Vaktsiinirühmas tehti 8,9% (95% CI 0,9–16,3%) võrra vähem röntgenpilte ja 17,7% (95% CI 4,8–28,9%) võrra vähenes röntgenoloogiliselt kinnitatud pneumoonia esinemine – 10,1 juhult 8,3 juhuni 1000 inimaasta kohta.

5.2.3 Eskola et al (2001)

Uuringus *Finnish Otitis Media Vaccine Trial* hinnati PCV7 efektiivsust ägeda otiidi ennetamisel alla 2-aastastel lastel. Randomiseeritud topeltpimendatud uuringusse kaasati aastatel 1995–1999 kokku 1662 väikelast, kellest pooli vaktsineeriti PCV7-ga ja kontrollrühma hepatiit B vaktsiiniga 2., 4., 6. ja 12. kuu vanuselt.

Vaktsineeritud laste seas oli 1,16 ägeda otiidi haigusjuhtu 1000 inimaasta kohta ja mittevaktsineeritudel 1,24 ehk vaktsiin vähendas otiitide koguarvu 6% (95% CI -4–16%). Seejuures tõestatud etioloogiaga otiit vähenes 34% (95% CI 21–45%) ja vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud otiit 57% (95% CI 44–67%). Samal ajal diagnoositi vaktsineeritud lastel 33% (95% CI -80–1%) võrra rohkem vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud otiiti. Kõik tulemused on esitatud *per protocol* (PP).

5.2.4 Fireman (2003)

Tegemist on uuringuga, kus *Kaiser Permanente PCV7 Study* tulemuste alusel hinnati PCV7 mõju otiidi esmasjuhtude ja korduvate haigusjuhtude ennetamisele ning tümpanotoomia (operatsioon, mille käigus keskkõrva ventileerimiseks paigaldatakse toru) vajadusele. Kontrollrühmas oli aasta jooksul otiidi tõttu keskmiselt 1,8 arstikülastust iga lapse kohta.

Vaktsineerimine vähendas arstivisiitide arvu 7% (95% CI 4,7–9,1%) ja haigusjuhtude arvu 6,6% (95% CI 4,3–8,8%). Vaktsineerimine vähendas ka korduvate arstikülastuste riski kuue kuu jooksul – kolme ja enama külastuse võimalust 10% (95% CI 7–13%) ning kümne või enama külastuse võimalust 26% (95% CI 12–38%). Esimese tümpanotoomia vajadus vähenes 23,2% (95% CI 11,3–33,5%). Kõik tulemused on esitatud *intent to treat* (ITT) analüüsis.

5.2.5 Prymula et al (2006)

Randomiseeritud topeltpime uuring POET (*Pneumococcal Otitis Media Trial*) teostati Tsehhi Vabariigis ja Slovakkias ja selles osales kokku 4986 imikut. Kasutati uurimisjärgus 11-valentset vaktsiini, mis sisaldas hilisema *Synflorix*'i 10 serotüüpi koos serotüübiga 3, mille vastast efektiivsust uuring ei tõestanud. Vaktsineeriti nelja doosiga (kontrollrühm sai A-hepatiidi vaktsiini) vastavalt 3., 4., 5. ja 12.–15. elukuul.

Vaktsineeritud lastel oli kahe aasta jooksul kokku 333 ägeda otiidi esmast haigusjuhtu (83 juhtu 1000 inimaasta kohta) ja mitte-vaktsineeritud lastel 499 (125 juhtu1000 kohta) ehk vaktsiin vähendas otiidi esmashaigestumist 33% (95% CI 21–44%). Seejuures vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud otiiti haigestumine vähenes 53% (95% CI 35–65%). Selles uuringus ei täheldatud vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud ägeda keskkõrvapõletiku esinemise suurenemist. Kõik tulemused on esitatud *per protocol* (PP).

Selle uuringu eripäraks on katsealuste valik – nimelt võeti uuringusse lapsed, kes olid saadetud lastearsti poolt kõrva-nina-kurgu eriarsti vastuvõtule, kes kinnitas otiidi diagnoosi ja võttis vajalikud proovid. Seega on tegemist mitte üldrahvastikust esmatasandi arsti poole pöördunud lastega, vaid suhteliselt kitsa valikuga kõigist võimalikest otiidi haigusjuhtudest, mistõttu ka vaktsiini efektiivsus otiidi ärahoidmisel on viis korda suurem kui PCV7 uuringutes.

5.3 Meta-analüüsid ja ülevaateartiklid

5.3.1 Lucero (2009)

Cochrane'i ülevaates hinnati PCV efektiivsust alla 2-aastastel lastel IPI ja pneumoonia ennetamisel. Metaanalüüsi kaasati 11 avaldatud teadusartikli tulemused kuuest randomiseeritud kontrolluuringust, mis olid läbi viidud Aafrikas, Filipiinidel, Soomes ja USA-s. Kokku kuulus vaktsiinirühma 57 015 ja kontrollrühma 56 029 last. Seitse publikatsiooni pakkusid autorite arvates kõrge kvaliteediga tõendust PCV efektiivsuse kohta IPI-de ennetamisel ja neli mõõduka kvaliteediga tõendust pneumoonia ennetamisel. Vaktsiini koondatud efektiivsus (*pooled effectiveness*) vaktsiiniga kaetud serotüüpide poolt põhjustatud IPI ennetamisel oli 80% (95% CI 58–90%), kõigi serotüüpide puhul 58% (95% CI 29–75%), röntgenoloogiliselt kinnitatud pneumoonia puhul 27% (95% CI 15–36%) ja kliiniliselt diagnoositud kopsupõletiku puhul 6% (CI 95% 2–9%). Kõik tulemused on esitatud *intent to treat (ITT)* analüüsist.

5.3.2 Jansen (2010)

Cochrane'i ülevaates hinnati PCV efektiivsust ägeda otiidi ennetamisel kuni 12-aastastel lastel. Ülevaatesse kaasati 7 uuringut, mis käsitlesid erinevate PCV vaktsiinide efektiivsust. Kuna uuringud erinesid oluliselt nii uuritavate valikukriteeriumite, vaktsiinide, kui ka hinnatud väljundite poolest, siis tulemusi ei koondatud (*not pooled*). Ainsat tol ajal Euroopas turustatud vaktsiini *Prevenar* (CRM197 kandjavalik) käsitles kaks uuringut – ühes saadi efektiivsuseks 6% (95% CI -4–16%) ja teises 7% (95% CI 4–9%). PCV11 efektiivsuseks hinnati 34% (95% CI 21–44%) ja PCV9 (vaktsineeriti ka üle 2-aastaseid lapsi) 17% (95% CI -2–33%). Kõik tulemused on leitud *intent to treat (ITT)* analüüsist.

5.3.3 Pavia (2009)

Metaanalüüsis, mis koondas 9 teadusartikli tulemused, hinnati kolme konjugeeritud pneumokoki vaktsiini (PCV7, PCV9 ja PCV11) mõju tervete alla 2-aastaste laste haigestumisele IPI tagajärjel, pneumooniasse ja otiiti.

Vaktsineerimisel vähenes haigestumine vaktsiiniga kaetud serotüüpide poolt põhjustatud IPI-sse 89% (95% CI 73–96%). Kõikide serotüüpide poolt põhjustatud IPI-de esinemine vähenes 74% (95% CI 54–85%). Üldine otiiti haigestumine vähenes 6% (95% CI 4–9%), vaktsiini serotüüpide poolt põhjustatud haigestumine vähenes 55% (95% CI 43–64%). Kliinilisse pneumooniasse haigestumine vähenes 6% (95% CI 2–10%) ja röntgeniga kinnitatud pneumooniasse haigestumine 29% (95% CI 22–35%). Kõik tulemused on leitud *intent to treat (ITT)* analüüsist.

5.4 Vaktsineerimisjärgsed levimusuuringud

5.4.1 CDC (2005)

Raportis hinnatakse IPI haigestumust USA-s 1998–1999 ja 2001–2003 riikliku statistika alusel. Lisaks hinnati vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatava haigestumise ennetamist mittevaktsineeritud elanikkonnas (üldimmuunsusfooni teket).

Kõigi alla 5-aastaste seas vähenes üldine haigestumine 75% (95% CI 72–78%). Vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigestumine vähenes 94% (95% CI 92–96%). Kogu elanikkonnas vähenes haigusjuhtude arv 29% (95% CI 25–33%). Võrreldes aastatega 1998–1999 vähenes vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigestumus 2003.a 29 599 juhu võrra, millest 9 140 hoiti ära alla 5-aastaste seas ja 20 459 üle 5-aastaste seas. Seega on vaktsineerimise kaudne mõju suurem kui otsene. Arvatakse, et haigestumise langus mittevaktsineeritute seas on põhjustatud vaktsineeritud laste vähenenud pneumokoki kandlusest, mistõttu väheneb nakatumise oht kogurahvastikus.

5.4.2 Pilishvili (2010)

Uuringus võrreldi aastaid 1998/1999 ja 2007, st analüüsiti vaktsiinieelse ja seitsmenda PCV7 kasutamisaasta andmeid USA-s pärast müügiloa saamist 2000.a.

Kõikide serotüüpide poolt põhjustatud IPI-de esinemissagedus üldrahvastikus vähenes 45% (95% CI 42–47%) ja alla 5-aastaste hulgas 76% (95% CI 73–79%) võrreldes vaktsineerimise eelse ajaga. Vaktsiiniga kaetud serotüüpide poolt põhjustatud IPI-de esinemissagedus üldrahvastikus langes 94% (95% CI 93–95%) ja alla 5-aastaste hulgas ligi 100% (95% CI 99–100%). Esines vähenenud tõus vaktsiini poolt mittekaetud serotüüpide põhjustatud IPI-de osas (6,1-lt juhult 7,9-le juhule 100 000 inimese kohta ehk 29%), kusjuures meningiidi ja invasiivse pneumoonia juhtude arv tõusis kõigis vanusrühmades, kuid primaarse baktereemia esinemissagedus jäi aastate lõikes samaks.

5.4.3 Rodenburg (2010)

Uuring analüüsis vaktsiini efektiivsust pärast PCV7 lisamist Hollandi riiklikku vaktsineerimiskavasse aastal 2006.

PCV7 vähendas alla 2-aastaste laste seas vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud IPI esinemissagedust 90% (95% CI 68–97%). Samas täheldati vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud IPI-de tõusu 71% (ingl *serotype replacement*). Seega üldine IPI esinemissagedus alla 2-aastaste laste seas vähenes 44% (95% CI 7–66%). Kõigi serotüüpide poolt põhjustatud IPI-desse haigestumine langes 35% (95% CI 4–56%). IPI esinemissagedused

ei muutunud teiste vanusrühmade jaoks, mistõttu ei ilmnenud Hollandis üldimmuunsusfooni teket.

5.4.4 Vestrheim (2008)

Uuringus võrreldi PCV7 efektiivsust aastatel 2004/2005 ja 2007 Norras. Vaktsiin lisati riiklikku vaktsineerimiskavasse 2006.a ja vaktsineeritakse 3., 5. ja 12. kuu vanuselt.

Haigestumine IPI-desse alla 2-aastaste laste seas langes järsult – vaktsiiniga kaetud serotüüpide poolt põhjustatud haigestumine vähenes 47,1 juhult 100 000 kohta aastatel 2004-2005 13,7 juhule 100 000 kohta aastal 2007. Vaktsiiniga mittekaetud serotüüpide poolt põhjustatud haigestumine jäi samale tasemele. Vaktsineerimisprogrammi efektiivsuseks hinnati 74% (95% CI 57–85%).

5.5 Vaktsiinide ohutus

PCV manustamine on ohutu alla 7-aastastele lastele, sealhulgas enneaegsetele ja madala sünnikaaluga vastsündinutele (Shinefield 2002). PCV7 rühmas esines sagedamini süstekoha paistetust, punetust ja palavikku kui kontrollrühmas (Black et al 2000). Enamus lokaalseid reaktsioone on kerged ja kestavad 1–2 päeva. Punetust ja süstikoha hellust kirjeldatakse rohkem pärast kolmandat doosi. Mõõdukat süstikoha hellust esineb sõltuvalt vanusest 5–8,5%-l vaktsineeritustest (Esposito 2010). Raskemate kõrvaltoimete osas kontrollrühma ja vaktsiinirühma vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud (Black et al 2000). Süsteemsetest reaktsioonidest kirjeldatakse palavikku, isu langust, ärrituvust ja unehäireid. Palavikku vahemikus 39–40 kraadi esines sõltuvalt vanusest 7–12,5%-l vaktsineeritustest (Esposito 2010). Süsteemsed reaktsioonid ei kesta üldjuhul kauem kui neli päeva.

Randomiseeritud kontrolluuringus, mis hõlmas 606 Itaalia vastsündinut, võrreldi PCV7 ja PCV13 ohutust, immuunvastust ja võimalikke koosmõjusid teiste rutiinselt manustatavate lapsee vaktsiinidega. Kasutati kolmedoosilist vaktsineerimisskeemi, kus lapsi vaktsineeriti 3., 5. ja 11. kuu vanuselt. Kõrvaltoimete profiilid on vaktsiinidel sarnased ja ainsate erinevustena ilmnes, et pärast esimest doosi esines PCV13 grupis võrreldes PCV7 grupiga sagedamini ärrituvust ja pärast kolmandat doosi sagedamini palavikku (38–39 kraadi) (Esposito 2010). Täpselt sama erinevus ilmnes randomiseeritud võrdlusuuringus Saksamaal (Kieninger 2010).

5.6 Kokkuvõte vaktsiinide efektiivsusest ja ohutusest

Kõige põhjalikumalt on tõendusmaterjali PCV7 kliinilise efektiivsuse kohta. On leitud, et PCV7 on efektiivne IPI, pneumokokilise otiidi ja pneumoonia ennetamisel väikelastel, kusjuures suurim efektiivsus ilmneb vaktsiiniga kaetud serotüüpide poolt põhjustatud IPI-de ärahoidmisel – vähenemine 89–97% võrra. USA-s täheldati vaktsiini kasutuselevõtu järgselt haigestumise vähenemist ka vaksineerimata rahvastikus ehk üldimmuunsusfooni teket (ingl *herd effect*).

Olulise asjaoluna on mitmes uuringus kirjeldatud serotüüpide asendumisfenomeni (*serotype replacement*), mis vähendab üldimmuunsusfooni positiivset mõju. Fenomeni olemus seisneb selles, et paralleelselt vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigestumuse vähenemisega suureneb vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigestumus. Kirjeldatud fenomen pole tingitud ainult vaksineerimisest, kuid vähendab siiski märgatavalt oodatavat kaitsetoimet rahvastiku tasemel ning viitab vajadusele arvestada konkreetsetes populatsioonides serotüüpide leviku ning epidemioloogilise olukorra dünaamikaga.

Kuigi PCV13-ga pole tehtud efektiivsuse uuringuid, ei ole põhjust arvata, et selle vaktsiini efektiivsus oleks väiksem kui PCV7-l, pigem vastupidi, sest mõlemad vaktsiinid sisaldavad samu serotüüpe ja PCV13 täiendavalt kuut serotüüpi.

Synflorixi puhul pole ametlikus näidustuses kopsupõletikku. Lisaks on *Synflorix*'ga teostatud otiidi uuringusse kaasatud väga spetsiifilisel viisil valitud lapsed, mis kokkuvõttes muudab keeruliseks selle vaktsiini efektiivsuse võrdlemise PCV7 ja PCV13-ga.

Samas pole leitud olulisi erinevusi kõigi kolme vaktsiini kõrvaltoimete profiilides.

6. Pneumokokkinfektsiooni vaktsiinide kulutõhusus

6.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika

Kulutõhususe analüüs (*cost-effectiveness analysis*) on majanduslik uurimus, mis võrdleb tehtud kulutuste ja saavutatud tervisetulemi vahekorda kahe või enama sekkumise korral (nt vaktsineerimine vs mittevaktsineerimine). Sekkumiste tulemuslikkust kirjeldavad lisandunud eluaastad, ärahoitud surmad, välditud tüsistused, välditud haigusjuhud jmt näitajad. Et võrrelda tulemusi erinevate sekkumiste korral, teisendatakse tervisetulemid võimaluse korral kvaliteediga kohandatud eluaastateks (ingl *quality-adjusted life years, QALY*). Veel kasutatakse puudele kohandatud eluaastaid (ingl *disability-adjusted life years, DALY*) ja ärahoitud suremuse arvelt lisandunud eluaastaid (*life years gained, LYG; life years saved, LYS*). Alternatiivseid sekkumisi võrreldakse seejärel tervisetulemi saavutamiseks kulutatud ressursside alusel.

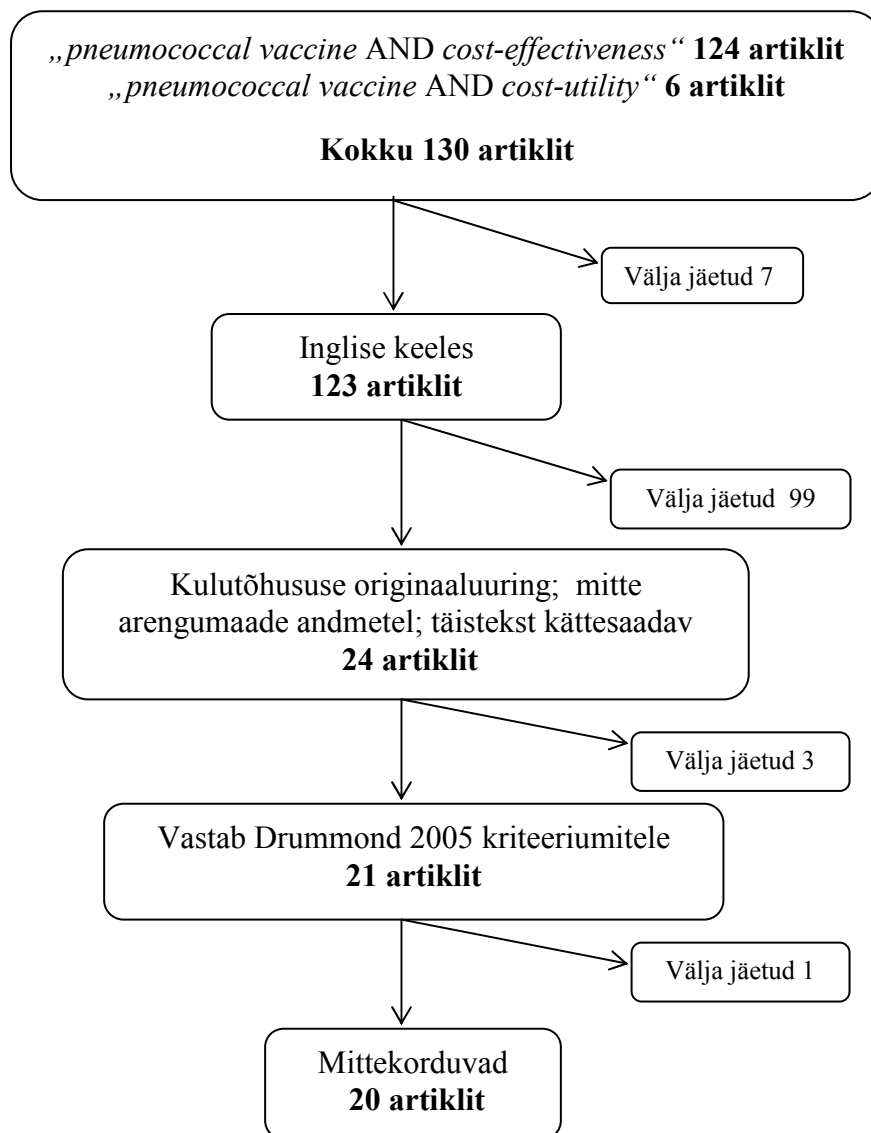
Käesolevas peatükis kirjeldatud kulutõhusust käsitlevate teadusartiklite leidmiseks tehti septembris 2011 otsing andmebaasis MEDLINE. Otsingu kohaks määrati lühikokkuvõte (*abstract*). Märksõnadena kasutati *pneumococcal vaccine, cost-effectiveness* ja *cost-utility*. Analüüsi kaasati mittearengumaade andmetel koostatud inglisekeelsed originaaluuringud. Esimene otsing märksõnadega *pneumococcal vaccine AND cost-effectiveness* andis vasteks 124 artiklit ja teine otsing märksõnadega *pneumococcal vaccine AND cost-utility* 6 artiklit. Kulutõhususe uuringute selekteerimist on kujutatud joonisel 2.

Lisaks otsiti teemakohaseid kulutõhususe raporteid INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) andmebaasist. Otsingu tegemiseks kasutati otsingu välju piiramata otsisõna *pneumococcal vaccine*. Publikatsiooni liigiks valiti „*HTA Published*“. Vasteks saadi viis raportit, millest kaks käsitlesid väikelaste vaktsineerimise kulutõhusust. Inglisekeelse täistekstina polnud kumbki kättesaadav.

Teadusuuringute ja raportite olulisust ja kvaliteeti hinnati vastavuse alusel alljärgnevatele küsimustele (Drummond 2005), kas:

- uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud?
- võrreldavad alternatiivsed sekkumised olid selgelt välja toodud?
- erinevate sekkumiste kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud?
- kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid kirjeldatud?
- kulusid ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes?

- kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt?
- kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist?
- leiti täiendkulutõhususe määr?
- tundlikkuse analüüs oli teostatud?
- uuringu tulemused ja järeldused vastasid püstitatud uurimiseesmärgile?



Joonis 2. Analüüsi kaasatud artiklite selekteerimine MEDLINE'i otsingu tulemustest.

Kõigi leitud teadusartiklite ja raportite lühikokkuvõtted vaadati üle ja tuginedes eespool toodud kvaliteedikriteeriumitele, kaasati MEDLINE otsingu tulemustest süvaanalüüsi 20 iseseisvat teadusartiklit ja üks Belgia andmetel koostatud tervisetehnoloogiate hindamise raport.

6.2 Uuringute ülevaade

Iga uuringu puhul on esitatud uuritavate arv ja iseloomustus, kasutatud mudel, kulud ja väljundid, diskonteerimismäär, kulutõhusust kirjeldavad tulemused ning mudeli muutujad, mille väärtused mõjutavad kulutõhususe hinnangut kõige rohkem. Kulutõhususe hinnangud on antud võrreldes üldist vaktsineerimist mittevaktsineerimisega. Tulemused on esitatud ühiskonna ja/või tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, kasutades täiendkulu tõhususe määra (ICER) ühe QALY, DALY ja/või ühe lisandunud eluaasta kohta (*life year gained, life year saved*).

Alljärgnevatest uuringutest enamus – DeWals 2003, Ess 2003, McIntosh 2003, Asensi 2004, Wisloff 2006, Lieu 2000, Lloyd 2008, Bergmann 2008, Claes 2009, Lee 2009, Rozenbaum 2010, Rubin 2010, Tyo 2011 – on rahastatud vaktsiinitootjate poolt, mis ei vähenda avaldatud tulemuste usaldusväärsust, kuid köidab tähelepanu kasutatud lähenemise, sh eelduste, sisendite valiku ja kuluarvestuse nüansside osas.

6.2.1 Bos 2003

Hollandi uuringus hinnati aastase sünnikohordi (202 000 last) vaktsineerimise (4 doosi) kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega otsustuspuu meetodit kasutades kümne aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel olid meningiit (septilise šokiga ja ilma), baktereemia, pneumoonia, otiit, tümpanotoomia, pikaajalised tüsistused. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel vaadeldi eraldi meningiidi ja baktereemia ning pneumoonia ja otiidiga seotud kulusid haiguste raskusastemete lõikes – visiiditasud, ravi, ravimid, protseduurid; hooldus, eriharidus ja abivahendid pikaajaliste tüsistuste korral. Kaudsete kuludena võeti arvesse vanemate saamata jäänud töötasu ja vaktsineerimisega seotud korralduskulud. QALY-d ja kulud diskonteeriti 4% aastas.

ICER ühe lisanduva QALY kohta ühiskonna perspektiivist oli 71 250 €, lisandunud eluaasta kohta 82 700 €, tervishoiu rahastaja perspektiivist 79 500 € ühe lisanduva QALY kohta.

Kulutõhusust mõjutab kõige enam haiguste esinemissagedus, vaktsiini efektiivsus ja hind.

6.2.2 DeWals 2003

Kanada uuringus hinnati aastase sünnikohorti (340 000 last) PCV7-ga (4 doosi) vaksineerimise kulutõhusust (hõlmatus 80%). Lapsi jälgiti 106-aastaseks saamiseni ehk maksimaalse eeldatava eluea lõpuni.

Mudeli väljundite poolel oli meningiit, statsionaarne ja ambulatoorne baktereemia, statsionaarne ja ambulatoorne pneumoonia ning otiit. Lisaks pikaajalised tüsistused, surmad, ärahoitud enneaegse suremuse tõttu lisandunud töötasu. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid tervishoiu- ja vaksineerimise kulud. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

ICER ühiskonna perspektiivist iga lisandunud eluaasta kohta oli 125 000 Can\$.

Kulutõhususe hinnangut mõjutasid kõige enam vaktsiini maksumus, diskonteerimismäär ning otiidi esinemissagedus.

6.2.3 Ess 2003

Šveitsi uuringus hinnati aastase sünnikohorti (80 000 last) PCV7-ga vaksineerimise (4 doosi) kulutõhusust (hõlmatus 70%) otsustuspuu meetodil viie aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel olid meningiit, baktereemia, pneumoonia, otiit ja surmad. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel olid vaksineerimiskulud, haiguste ravi, pikaajaliste tüsistustega kaasnevad ravi- ja hoolduskulud ning erihariduse korraldamisest tulenevad kulud. Vanemate saamata jäänud töötasu ei võetud arvesse, kuna valdav osa Šveitsi väikelaste emadest ei tööta. Pikaajaliste tüsistuste tõttu tekkivad tervishoiukulud diskonteeriti 3% aastas.

ICER ühiskonna perspektiivist ühe lisanduva QALY kohta oli 35 700 CHF (26 300 US \$) ning tervishoiu rahastaja perspektiivist 39 300 CHF (28 900 US \$). Kulutõhususe hinnangut mõjutasid kõige enam IPI-de esinemissagedus ja suremus baktereemia tagajärjel.

6.2.4 McIntosh 2003

Suurbritannia uuringus hinnati PCV7-ga vaksineerimise (4 doosi) kulutõhusust (hõlmatus 95%) 2002. aasta sünnikohordil kümne esimese eluaasta jooksul. Mudeli väljundite poolel olid pneumokokiline meningiit, sepsis, pneumoonia (*all-cause*) ja otiit (*all-cause*). Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid ravi ja tööaja kaotuse tõttu saamata jäänud töötasu haiguste lõikes, vaktsiin ja manustamine, pikaajaliste tüsistustega seotud kulud ning suremusest tulenevad kulud. Kulud diskonteeriti 6% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva eluaasta kohta 31 512 £, ühiskonna perspektiivist 28 156 £.

Kulutõhusust mõjutavad kõige enam pneumokokilisse meningiiti haigestumus ja suremus, tüsistustega seotud kulud, vaktsiinidoosi ja selle manustamise hind, pneumooniasse haigestumus, vaktsiini efektiivsus pneumoonia ärahoidmisel.

6.2.5 Asensi 2004

Hispaania uuringus hinnati PCV7-ga vaksineerimise kulutõhusust aastasel sünnikohordil (360 000 last; hõlmatus 100%) Markovi mudelit kasutades kümne aasta jooksul. Mudeli väljundite poolel olid haigestumus ja suremus meningiidi, baktereemia, pneumoonia ja otiidi tagajärjel. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid tervishoiukulud (visiiditasud, haiglapäevatasud, protseduurid, ravimid), transpordikulud, lapsehoidmisteenus ning haigestumise ning surma tõttu saamata jäänud töötasu. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 3% aastas.

Leiti, et ühiskonna perspektiivist on vaksineerimine kulusäästev ning tervishoiu rahastaja perspektiivist on ICER iga lisandunud eluaasta kohta 22 500 €. Ühiskonna perspektiivist lähtuva analüüsi tulemusi mõjutab kõige enam vaktsiini efektiivsus pneumoonia ennetamisel.

6.2.6 Butler 2004

Austraalia rahastab alates 2001.a põlisrahvastiku vaksineerimist, sest troopilistes tingimustes on pneumokokist tingitud IPI väga sage (kuni 2000 IPI juhtu 100 000 väikelapse kohta aastas). Antud uuringus hinnati PCV7 (4 doosi) kulutõhusust 250 000 vastsündinul (hõlmatus 100%) otsustuspuu mudelit kasutades viie esimese eluaasta jooksul.

Mudeli väljunditeks olid meningiit, baktereemia ja pneumoonia. Kulude poolel vaktsiinidoosi ja manustamise maksumus; meningiidi, baktereemia, pneumoonia ja otiidi ravikulud; kuulmisimplantaadi ja tümpanotoomia kulu. Kulused ja väljundeid diskonteeriti 5% aastas.

Tervishoiu rahastaja perspektiivist oli ICER ühe lisanduva eluaasta kohta 230 130 Aus\$ ja kulu ühe DALY vältimiseks 121 100 Aus\$. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiinidoosi maksumus ja diskonteerimismäär ning vaktsiini efektiivsus pneumoonia ennetamisel.

6.2.7 Melegaro 2004

Inglismaa ja Wales'i uuringus hinnati PCV7 (3 doosi) kulutõhusust 2 kuu kuni 2-aastaste laste kohordil (hõlmatus 100%) Markovi mudelit kasutades laste sünnist surmani.

Mudeli väljundite poolel oli meningiit, baktereemia, keskkonnatekkeline (*community-acquired*) pneumoonia ja äge otiit. Kulude poolel vaktsiinidoosi ja manustamise maksumus; pneumoonia, meningiidi, otiidi ja baktereemia statsionaarne, intensiiv- ja ambulatoorne ravi ning uuringute

kulud; meningiidi tüsistustega seonduvad kulud. Kulud diskonteeriti 3,5% ja väljundit 1,5% aastas.

ICER tervishoiu rahastaja (NHS) perspektiivist ühe lisanduva eluaasta kohta oli 113 231 £ ja ühe lisanduva QALY kohta 59 945 £. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam pneumokokist põhjustatud haiguste esinemissagedus, üldimmuunsusfooni ulatus ja vaktsiinidoosi hind.

6.2.8 Salo 2005

Soome uuringus hinnati 1999.a sündinud 57 574 lapse PCV7-ga vaktsineerimise (4 doosi) kulutõhusust Markovi mudelit kasutades 5 aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel kasutati kuut pneumokokiga seostatud seisundit: meningiit, baktereemia, pneumoonia, otiit, lisaks infektsiooni puudumine ja surm. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Mudeli kulude poolel olid vaktsiinidoosi maksumus, manustamise kulu, keskmine arsti konsultatsiooni, haiglaravi, ravimite, transpordi, vanemate töölt puudumise ja enneaegse surma ning kurtuse tõttu tekkinud kulu. Kulud ja väljund diskonteeriti mõlemad 3% aastas.

ICER ühe lisanduva eluaasta kohta oli 210 792 € tervishoiu rahastaja perspektiivist ja 134 986 € ühiskonna perspektiivist. ICER ühe lisanduva QALY kohta oli 45 038 € tervishoiu rahastaja ja 28 841 € ühiskonna perspektiivist. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam vaktsiini toime kestvus, vaktsiinidoosi hind ja suremus pneumooniasse.

6.2.9 Beutels 2006 (TTH raport)

Belgia uuringus hinnati aastase sünnikohordi PCV7-ga vaktsineerimise (3 ja 4 doosi) kulutõhusust (hõlmatus 92–98%) Markovi mudelit kasutades 100-aastaseks saamiseni.

Mudeli väljundite poolel olid meningiit, baktereemia, statsionaarne pneumoonia, ambulatoorne pneumoonia, ambulatoorne otiit (ilma komplikatsioonideta) ja statsionaarne otiit. Lisaks haigestumusele arvestati ka pikaajalisi tüsistusi ja surmasid. Kulude poolel olid tervishoiukulud ning patsientide ja nende vanemate poolt tehtud kulutused tervishoiule. Kulud ja väljundid diskonteeriti 3% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, üldimmuunsusfooni arvestades ja kolmedoosilise vaktsineerimise korral oli ICER lisanduva QALY kohta 9869 €, neljadoosilise vaktsineerimise korral 16 304 € QALY kohta. Üldimmuunsusfooni mitte arvestades vastavalt 44 984 € ja 55 405 €. Kulutõhususe hinnanguid mõjutavad kõige enam vaktsineerimise mõju langus ajas, üldimmuunsusfooni ulatus ja vaktsineerimise kulud.

6.2.10 Wisloff 2006

Norra uuringus hinnati PCV7 kulutõhusust 55 000 vastsündinul (hõlmatus 100%) Markovi mudelit kasutades kohordi eluea jooksul (kuni 100 aastat).

Mudeli väljundite poolel olid pneumokokiline meningiit, sepsis, pneumoonia ja otiit. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine; meningiidi, otiidi, pneumoonia ja sepsise ravi; epilepsia ja ajuvesitõve ravi; tüsistustega kaasnevad kulud. Kulud ja väljund diskonteeriti 3% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist ja üldimmuunsusfooni mitte arvestades oli neljadoosilise vaksineerimise korral ICER ühe lisanduva QALY kohta 311 000 € ja kolmedoosilise vaksineerimise korral 184 000 €. Võttes arvesse kaudsed kulud (ühiskonna perspektiiv) ja üldimmuunsusfooni tekke, oli ICER neljadoosilise vaksineerimise korral 58 000 € QALY kohta.

6.2.11 Lieu 2000

USA uuringus hinnati aastase sünnikohordi (3,8 miljonit last) PCV7-ga vaksineerimise (4 doosi) kulutõhusust (hõlmatus 100%) otsustuspuu meetodit kasutades elu lõpuni.

Mudeli väljundite poolel olid meningiit, baktereemia, pneumoonia, kerge või raske otiit ning lisaks pikaajalised tüsistused ja surm. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid tervishoiukulud, retseptiravimid, pikaajaliste tüsistustega patsientide erihariduse ja abivahendite kulud, lapse haigestumise tõttu saamata jäänud töötasu. Kulud ja väljundid diskonteeriti 3% aastas.

ICER lisanduva eluaasta kohta ühiskonna perspektiivist oli 80 000 \$ ja tervishoiu rahastaja perspektiivist 176 000 \$. Kulutõhususe hinnangut mõjutasid kõige enam haigestumus ja vaktsiini efektiivsus.

6.2.12 Bergman 2008

Rootsi uuringus hinnati aastase sünnikohordi (95 000 last) PCV7-ga (3 doosi) vaksineerimise kulutõhusust Markovi mudelit kasutades laste eeldatava eluea lõpuni, võttes arvesse üldimmuunsusfooni teket.

Mudeli väljundite poolel olid meningiit, sepsis, pneumoonia ja otiit ning nendest tulenevad tüsistused. Kulude poolel haiguste ravikulud, pikaajaliste tüsistustega kaasnevad kulud ning tööaja kaotusest tulenevad kulud. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3% aastas.

Ühiskonna perspektiivist oli ICER iga lisanduva QALY kohta üldimmuunsusfooni arvestades 5500 €, lisandunud eluaasta kohta 6600 €. ICER üldimmuunsusfooni mitte arvestades oli QALY kohta 29 200 € ja lisandunud eluaasta kohta 51 400 €. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam

diskonteerimismäär, kaudsed kulud, vaktsiini efektiivsus otiidi ennetamisel, otiiti haigestumus ning vaktsiini hind.

6.2.13 Lloyd 2008

Saksamaal on soovituslik vaksineerida riskirühma PCV7-ga ja antud uuringus hinnati aastase sünnikohordi (707 200 last) PCV7-ga vaksineerimise (4 doosi) kulutõhusust (hõlmatus 83%) kümne aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel olid meningiit, baktereemia, statsionaarne ja ambulatoorne pneumoonia, otiit ja pikaajalised tüsistused. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel vaksineerimise kulud, meningiidi, baktereemia, pneumoonia ja otiidi ravikulud, hüvitised lapsevanematele ja pikaajaliste tüsistustega seotud kulud. Kulud diskonteeriti 5% aastas.

Üldimmuunsusfooni mitte arvestades oli ICER ühe lisandunud eluaasta kohta tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist 100 636 €. Üldimmuunsuse arvessevõtmine muudab vaksineerimise kuluneutraalseks (ICER 164 € / LYG). Kulutõhusust mõjutab kõige rohkem vaktsiini efektiivsus pneumoonia ja IPI-de ennetamisel eakatel.

6.2.14 Tilson 2008

Iirimaa uuringus hinnati PCV7-ga vaksineerimise (3 doosi) kulutõhusust 61 000 vastsündinul (hõlmatus 83%) Markovi mudelit kasutades viie aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel oli pneumokokiline meningiit ja sepsis, pneumoonia ja otiit. Kulude poolel olid vaktsiinidoosi ja manustamise kulu; meningiidi, sepsise, pneumoonia ja otiidi ravi ning tüsistustega seotud kulud. Kulud ja väljund diskonteeriti 3,5% aastas.

ICER ühe lisanduva eluaasta kohta tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli 249 591 €, mis vähenes üldimmuunsusfooni teket arvestades 50 korda (5997 € ühe lisanduva eluaasta kohta).

6.2.15 Claes 2009

Saksamaa uuringus hinnati PCV7 (4 doosi) kulutõhusust eeldusel, et vaksineerimist soovitatakse kõigile vastsündinutele ja ka vanemad lapsed on vaksineeritud (tasakaaluseisund, ingl *steady-state*; hõlmatus 70%). Markovi mudelit kasutades hinnati väljundeid ja kulusid 99 aasta vältel.

Mudeli väljundite poolel oli pneumokokiline meningiit, sepsis, pneumoonia ja otiit. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel olid vaktsiin ja manustamine; meningiidi, sepsise, pneumoonia ja otiidi ravi; kuulmiskaotuse, neuroloogiliste tüsistuste ja töölt puudumise kulu. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 5% aastas.

Ühiskonna perspektiivist oli vaksineerimine kulusid säästev – ICER lisanduva eluaasta kohta -5180 €. Ka tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist osutuks vaksineerimine säästvaks – ICER lisanduva eluaasta kohta -640 €. Kulutõhusust mõjutavad kõige enam vaksineerimisskeem (dooside arv), vaktsiinidoosi hind, vaktsiiniga hõlmatus, vananev elanikkond ja haiglaravi vajava pneumoonia esinemissagedus.

6.2.16 Giorgi-Rossi 2009

Itaalia uuringus hinnati aastatel 2005–2014 Lazio piirkonnas sündivate laste PCV7-ga vaksineerimise kulutõhusust (3 doosi) otsustuspuu meetodit kasutades.

Mudeli väljundite poolel olid IPI, statsionaarne ja ambulatoorne pneumoonia, otiit ja pikaajalised tüsistused. Kulude poolel olid vaksineerimise kulud, IPI, pneumoonia ja otiidi ravikulud (arstiabi ja ravimid). Kulud ja välund diskonteeriti 3,5% aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER ärahoitud DALY kohta 51 727 € ja lisandunud eluaasta kohta 111 990 €. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam meningiiti haigestumuse ja suremuse tõenäosused, vaktsiini hind ja efektiivsus.

6.2.17 Lee 2009

Hongkongi uuringus hinnati PCV7-ga vaksineerimise (4 doosi) kulutõhusust 57 100 vastsündinul (hõlmatus 95%). Otsustuspuu meetodit kasutades hinnati kulusid ja väljundit kümne aasta jooksul.

Mudeli väljundite poolel oli pneumokokiline meningiit, baktereemia, pneumoonia ja otiit. Kulude poolel olid vaktsiinidoosi ja manustamise kulu; meningiidi, baktereemia, pneumoonia ja otiidi ambulatoorne ja statsionaarne ravi ning uuringute kulu; tüsistustega seotud kulud; töölt puudumise tõttu saamata jäänud töötasu. Kulud diskonteeriti 5% aastas, kuid efektiivsust ei diskonteeritud.

ICER väärtuseks ühe lisanduva eluaasta kohta tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kujunes 6 460 \$ ning ühiskonna perspektiivist 5 929 \$, seda eeskätt meningiidi kaugtagajärgede ravikulude tõttu.

6.2.18 Sohn 2010

Lõuna-Korea uuringus hinnati PCV7-ga vaksineerimise kulutõhusust otsustuspuu meetodit kasutades sünnikohordil (451 514 vastsündinut, hõlmatus 84%) viie aasta perspektiivis. Mudeli väljundite poolel olid pneumokokiline meningiit, baktereemia, pneumoonia ja otiit. Ärahoitud suremuse alusel leiti lisandunud eluaastad. Kulude poolel vaktsiinidoosi ja manustamise kulud; meningiidi, baktereemia, pneumoonia ja otiidi ambulatoorne ja statsionaarne ravi; tüsistustega

seonduvad ravikulud; töölt puudumise tõttu saamata jäänud töötasu. Kulud ja lisandunud eluaastad diskonteeriti 5% aastas.

ICER neljadoosilise vaksineerimise korral lisanduva eluaasta kohta ühiskonna perspektiivist oli 115 549 \$ ja kolmedoosilise vaksineerimise korral 79 955 \$. Kulutõhusust mõjutasid mudelis enim vaktsiinidoosi hind ja pneumooniasse haigestumine.

6.2.19 Rozenbaum 2010 (kolme vaktsiini võrdlus)

Hollandi uuringus hinnati 180 000 vastsündinu vaksineerimise kulutõhusust PCV7, PCV10 ja PCV13-ga otsustuspuu meetodit kasutades viie aasta perspektiivis.

Mudeli väljundite poolel hinnati IPI (baktereemia ja meningiit), otiidi ja pneumoonia esinemise vähenemist. Mudeli kulude poolel olid vaktsiinidoosi maksumus; IPI, pneumoonia ja otiidi haiglaravi kulud; eriharidusega seonduvad, hoolekandeesutuste ja implantaatide kulud; töölt puudumise tõttu saamata jäänud töötasu. Vaktsiini PCV10 maksumuseks võeti PCV7 ja PCV13 aritmeetiline keskmine. PCV10 ja PCV13 efektiivsused konstrueeriti vastavalt täiendavate serotüüpide esinemissagedusele Hollandis, st nende efektiivsused olid proportsionaalselt suuremad kui PCV7-l. Kulud diskonteeriti 4% ja väljund 1,5% aastas.

ICER kolmedoosilise vaktsiini puhul QALY kohta oli PCV7 kasutamisel 82 975 €, PCV10 kasutamisel 72 083 € ja PCV13 kasutamisel 66 572 €. Järeldusena tunnistati, et Hollandis alates 2005.a toimuv vaksineerimine neljadoosilise PCV7-ga, pole enam kulutõhus, sest vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide põhjustatud IPI esinemise sagenemine ja sellest tulenevad ravikulud vähendavad oluliselt vaksineerimisega saavutatud kokkuhoidu.

6.2.20 Tyo 2011 (kolme vaktsiini võrdlus)

Singapuri uuringus hinnati vaktsiinide PCV7, PCV10 ja PCV13 (3 doosi) kulutõhusust 226 000 lapse vaksineerimisel (hõlmatus 98%) Markovi mudelit kasutades viie aasta jooksul. Väljundite poolel olid meningiit, baktereemia, otiit (*all-cause*) ja pneumoonia, pikaajalised tüsistused ja ärahoitud haigusjuhud mittevaksineeritud täiskasvanute seas (üldimmuunsusfoon). Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti QALY-d. Vaktsiinide PCV10 ja PCV13 efektiivsused konstrueeriti vastavalt täiendavate serotüüpide sisaldusele, st nende efektiivsused olid proportsionaalselt suuremad kui PCV7-l. Kulude poolel oli ravi ühe haiguse episoodi kohta, ravi komplikatsioonide korral, tümpanotoomia, pikaajaliste tüsistustega kaasnevad kulud. Vaktsiini PCV7 maksumuseks võeti 116 \$ ja PCV10 ning PCV13 puhul võrdselt 123 \$. Kulud ja väljund diskonteeriti 3% aastas.

Analüüsi tulemused esitati tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist. Üldimmuunsusfooni arvestamata oli ICER ühe lisanduva QALY kohta PCV7 kasutamisel 231 971 \$, PCV10

kasutamisel 240 869 \$ ja PCV13 puhul 204 535 \$. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam üldimmuunsusfooni tekke ja serotüüpide asendumisfenomeni ulatus ning vaksineerimise maksumus.

6.2.21 Rubin 2010

Huvitav lähenemine oli USA andmeid kasutavas uuringus, kus hinnati PCV7 vaksineerimise kulutõhusust griepideemia kontekstis. Otsustuspuu meetodit kasutades hinnati alla 2-aastaste vaksineerimise kulusid ja väljundeid viie aasta jooksul (hõlmatus 87%).

Mudeli väljundite poolel oli pneumokokiline meningiit, baktereemia, pneumoonia ja äge otiit, lisaks suremus ja pikaajalised tüsistused (kurdistumine, ajukahjustus). Kulude poolel oli vaktsiinidoosi ja manustamise kulu; meningiidi, baktereemia, pneumoonia ja otiidi ravikulu; tüsistustega seotud kulud. Kulud diskonteeriti 5% aastas.

Arvestati üldimmuunsusfooni tekkega. Griepideemia korral oleks kogu USA rahvastiku eelnev vaksineerimine PCV7-ga vältinud 1 miljon surma. Tervishoiu rahastaja perspektiivist hoidis griepideemia kontekstis PCV7 kasutamine kokku hulgaliselt tervishoiukulusid – ICER väärtuseks ühe lisanduva eluaasta kohta kujunes -8 728 \$ ja ühe lisanduva QALY kohta -9 362 \$.

6.3 Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe uuringutest

Pea kõik avaldatud kulutõhususe uuringud käsitlevad ainult PCV7 kasutamise oodatavaid tulemusi. Täiendava kulutõhususe määrad iga võidetud eluaasta (LYG), lisanduva QALY või ärahoitud DALY kohta kõiguvad suures vahemikus (vt tabel 2). Seejuures pole määrav, kas uuringut on rahastanud vaktsiinitootja või mitte. Ka vaktsiinidoosi hinnaerinevused on väiksema mõjuga kui uuringute ülesehitus ja lähtekohad.

Kõige väiksemad täiendava kulutõhususe määrad on uuringutes, kus arvestatakse märkimisväärse, sh ka kogu rahvastikku haarava üldimmuunsusfooni tekkega (*herd immunity*) ja kui vaksineerimise efektiivsust hinnatakse mitte väikelapse vaid kogu eluea perspektiivist. Samas pole sellisteks eeldusteks tänaste teadmiste põhjal enam alust, sest tekkiv üldimmuunsusfoon püsib algselt arvatust lühemat aega ja seda vähendab veelgi asendumisfenomen, mil pneumokokkinfektsioonidest üha suurema osa tekitavad serotüübid, mida vaktsiinid ei kata.

Tabel 2. Vaktsineerimisel lisanduva QALY, DALY või LYG maksumus tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist ja uuringus kasutatud PCV7 doosi maksumus.

Uuring	Riik	Vaktsineerimise tulemus	Ühe PCV7 doosi maksumus
Bos 2003	Holland	79 500 € / QALY (4 doosi)	45 €
DeWals 2003*	Kanada	125 500 Can\$ / LYG (4 doosi)	58 Can\$
Ess 2003*	Šveits	39 300 CHF / QALY (4 doosi)	99 CHF
McIntosh 2003*	UK	31 512 £ / LYG (4 doosi)	39 £
Asensi 2004*	Hispaania	22 500 € / LYG (4 doosi)	48 €
Butler 2004	Austraalia	121 100 Aus\$ / DALY (4 doosi)	90 Aus\$
Melegaro 2004	Inglismaa	59 945 £ / QALY (3 doosi)	30 £
Salo 2005	Soome	45 038 € / QALY (4 doosi)	50 €
Beutels 2006	Belgia	44 984 € / QALY (3 doosi)	45 €
Wisloff 2006*	Norra	184 000 € / QALY (3 doosi)	54 €
Lieu 2007*	USA	176 000 \$ / LYG (4 doosi)	58 \$
Bergman 2008*	Rootsi	29 200 € / QALY (3 doosi)	55 €
Lloyd 2008*	Saksamaa	100 636 € / LYG (4 doosi)	62 €
Tilson 2008	Iirimaa	249 591 € / LYG (3 doosi)	63 €
Claes 2009*	Saksamaa	-640 € / LYG (4 doosi)	54 €
Giorgi-Rossi 2009	Itaalia	51 727 € / DALY (3 doosi)	40 €
Lee 2009*	Hongkong	6 460 \$ / LYG (4 doosi)	64 \$
Sohn 2010	Lõuna-Korea	79 955 \$ / LYG (4 doosi)	54 \$

* uuring on rahastatud vaktsiinitootjate poolt

Kahes uuringus (Rozenbaum 2010 ja Tyo 2011) on võrreldud kõiki kolme vaktsiini. Nendes uuringutes konstrueeriti PCV10 ja PCV13 efektiivsused vastavalt täiendavate serotüüpide sisaldumisele proportsionaalselt suuremateks kui PCV7-l, mistõttu uuemate vaktsiinide puhul olid täiendkulu tõhususe väärtused soodsamad.

7. Kulutõhususe arvutamise meetodika

Kulutõhususe hindamisel kasutatakse modelleerimist, sest tulemuste üldistatavuse huvides tuleb sünteesida andmeid erinevatest allikatest (haiguste epidemioloogia, kliinilised uuringud, ravimeetodid, majanduslikud tulud ja kulud), testida erinevate eelduste ja sisendite (terviseriski suurus, ravimeetodi efektiivsus, kulud) mõju ja ekstrapoleerida tulemusi erinevate tulevikutsenaariumite jaoks.

7.1 Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Kulutõhususe arvutamisel võib tervisetulemite ja kulude identifitseerimisel olla aluseks erinev lähte koht ehk kelle seisukohalt võimalike tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Näiteks võib lähtuda patsiendi vaatenurgast ja hinnata, mida iga patsient võidab ja mis see talle endale maksma läheb. Teise äärmusena võib käsitleda majanduslikku hindamist oluliselt laiemana ning lähtuda kõige rohkem osapooli hõlmavast ehk ühiskonna perspektiivist. See on tavaks just vaksineerimise korral, kus üksikisiku oodatavale kasule lisandub teiste ühiskonnaliikmete kaitsmine nakkuse leviku eest. Mõistetavalt saavutatakse ühiskonna perspektiivi korral parem kulutõhususe väärtus, sest analüüsi haaratakse rohkem kulusid, mida vaksineerimise korral saab ära hoida.

Samas on tervishoiusüsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikindlustuse kaudu, enim kasutusel ja vähem vaidlusi tekitavaks lähenemiseks kolmanda osapooli ehk ravi eest maksja perspektiiv. Tervishoiusüsteemi rahastaja vaatenurk on aluseks ka käesolevas raportis ja vaksineerimise kulutõhusust on hinnatud järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud,
- võidetud kvaliteediga kohandatud eluaastad (QALY),
- tervishoiuteenuste kasutamise vähenemine ja
- täiendkulu tõhususe määr.

Kulude poolele on käesolevas raportis kaasatud hooldushüvitis, mida Eestis maksab Haigekassa töötavale lapsevanemale väikelapse haigestumise korral ja mis on antud analüüsi kontekstis käsitletav tervishoiusüsteemi kuluna. Seevastu töölt puudunud aega ja saamata jäänud töötasu, mida käsitletakse tavapäraselt kaudse kuluna, ei ole siin analüüsis arvestatud.

7.2 Mudel ja selle kirjeldus

Käesolevas analüüsis kasutatakse Markovi mudelit, mille korral uuritavad jaotatakse terviseseisunditesse vastavalt haiguse ja ravimeetodite iseärasustele. Haiguse kulu ja ravitulemuste alusel toimub kindla tõenäosusega üleminek ühest terviseseisundist teise terviseseisundisse, mis peavad olema kliiniliselt olulised ja eristatavad. Analüüsitav ajaperiood jaotatakse Markovi mudelis võrdse kestusega tsükliteks, mille jooksul võib isik liikuda ühest terviseseisundist teise või ka jääda samasse terviseseisundisse. Tsükli kestuseks määratakse kliiniliselt oluline ajavahemik, mille jooksul terviseseisund võib muutuda ja raviefekt ilmned.

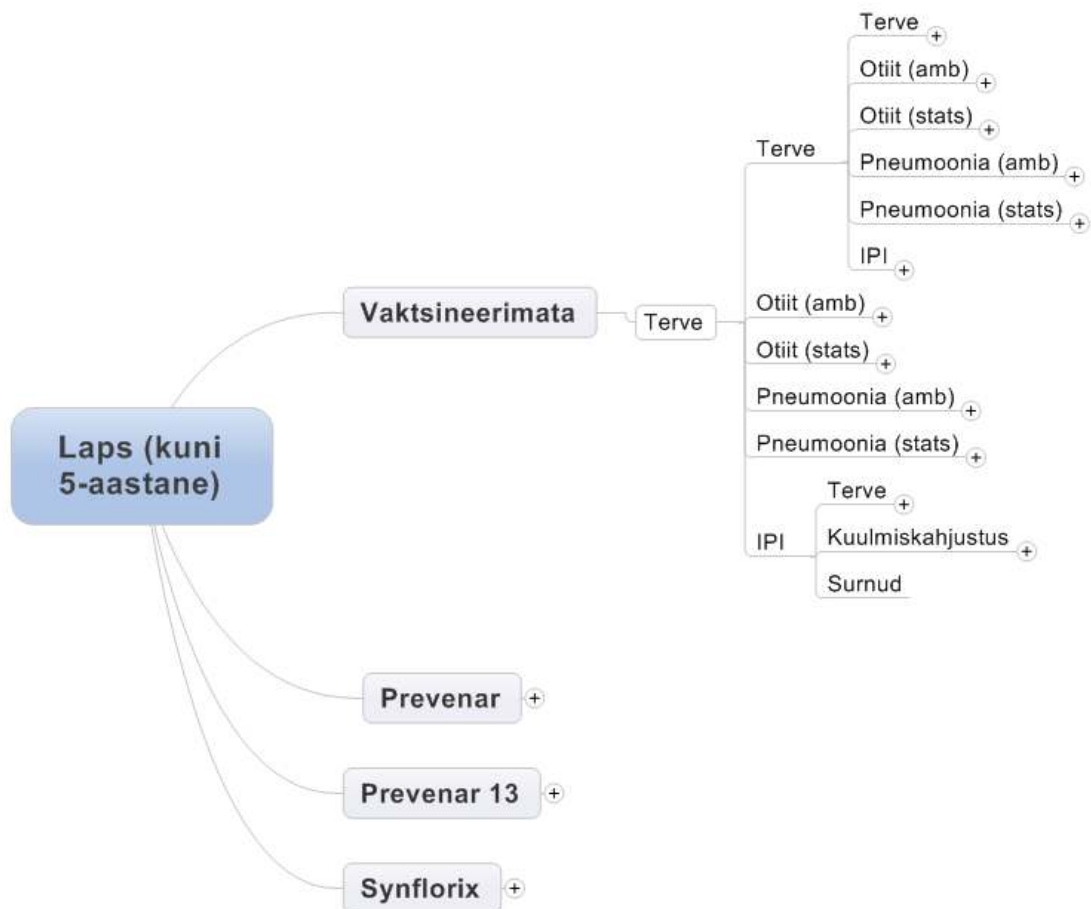
Markovi ahela alguses on hüpoteetiline grupp isikuid (kohort), kes protsessi käigus liiguvad etteantud terviseseisunditesse vastavalt üleminekutõenäosustele. Mudelis on reeglina vähemalt üks lõplik terviseseisund, millest väljuda ei saa ja mida nimetatakse neelduvaks seisundiks.

Markovi analüüs lõpeb, kui kogu kohort on jõudnud neelduvasse terviseseisundisse või kindlaks määratud ajaperioodi möödumisel. Neelduvaks seisundiks võetakse tavaliselt surm. Iga seisundiga, kus viibitakse, kaasneb teatud terviseväljund (väljendatakse sageli kvaliteetsetes eluaastates skaalal 0-st 1-ni, kus 1 tähistab maksimaalselt võimalikku elukvaliteeti ja 0 surma) ning enamikes seisundites ka kulud, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela.

Markovi ahela kasutamine on otstarbekas juhul, kui analüüsitakse haigust, mille kulg (prognoos) muutub ajas ja erinevate sündmuste ajastus on oluline. See annab isikule võimaluse liikuda erinevate terviseseisundite vahel kogu „elu“ jooksul vastavalt haiguse oodatavale kulule ja olemasolevatele ravivõimalustele, kusjuures ükski seisund (v.a surm) pole lõplik. Markovi mudel võimaldab arvestada, et tervisetulem (raviefekt) vaibub aja jooksul ning seostada täna tehtavad kulutused tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Käesolevas töös koostati minimalistlik Markovi kohordimudel, mille lihtsustatud struktuur on joonisel 3 ja mis arendati välja programmis TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc). Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud lisis 3 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused koos viidetega nende päritolule on esitatud lisis 4.

Mudel on vanus-struktureeritud (ehk üleminekutõenäosused on vanusspetsiifilised), deterministlik (ehk fikseeritud sisendparameetritega) ja staatiline (ehk ajas muutumatute sisendparameetritega). Mudeli eesmärgiks on kirjeldada lisaks kulude ja QALY-de muutustele ka haigestumise ja tervishoiuteenuste kasutamise vähenemist üle aja.



Joonis 3. Pneumokoki-vaktsiinide kulutõhususe Markovi otsustuspuu e kohordimudel.

7.3 Mudelis kasutatud eeldused ja sisendid

7.3.1 Ajaperspektiiv

Mudel simuleerib sünnikohordi haigestumise protsessi pneumokoki poolt põhjustatud haigustesse viie esimese eluaasta jooksul. Tsükli pikkuseks on üks aasta, mis tähendab, et igal aastal on võimalik hüpoteetilises kohordis olevatel lastel haigestuda.

7.3.2 Terviseseisundid ja neile vastav ravi

Mudelis kasutatud hüpoteetilises kohordis on algfaasis kõik lapsed terved ning kõigil vaktsineerimata lastel on kindlaksmääratud tõenäosus haigestuda. Haigestumine või mittehaigestumine sõltub haiguse levimusest, mis on teisendatud vanus-spetsiifilisteks tõenäosusteks ehk igal eluaastal on haigestumise tõenäosus erinev.

Haigusest ja selle raskusest sõltuvana külastatakse perearsti või eriarsti või paigutatakse laps haiglasse. Konkreetsemalt eeldab mudel, et ambulatoorsete juhtude korral pöörduakse perearsti või eriarsti poole ja statsionaarsetel juhtudel toimub hospitaliseerimine ning kõige äärmuslikumal juhul võib haigestumine lõppeda surmaga. Iga haigusseisund toob kaasa teatava languse elukvaliteedis ning haiguse ravist tulenevad kulud, sh ravimikulud.

7.3.3 Populatsioon

Eeldatav eluiga sünnihetkel on mudelis 75,04 aastat, mis on võrdne kuni 5-aastaste Eesti tüdrukute ja poiste keskmise oodatava elueaga 2009.a. Eeldatavat eluiga kasutatakse ainult enneaegsest surmast tingitud kvaliteetsete eluaastate kaotuse leidmiseks. Mudel tervikuna modelleerib viieaastast perioodi.

7.3.4 Vaktsineerimise skeem ja kaetus

Tegemist on konjugeeritud vaktsiinidega *Prevenar* (Wyeth Lederle Vaccines S.A.), *Prevenar 13* (Wyeth Lederle Vaccines S.A.) ja *Synflorix* (GlaxoSmithKline), millega vaktsineerimise skeem on sarnane ja sõltub lapse vanusest. Mudelis vaktsineeritakse lapsi kolme doosiga – esimene annus manustatakse teisel elukuul, teine neljandal elukuul ja kolmas ühe aasta vanuses. Eeldatakse, et kõigi vaktsiinide korral läbib 95% lastest vaktsineerimise täies mahus.

7.3.5 Vaktsiinide efektiivsus

Vaktsiinide efektiivsuse andmed on võetud kliinilistest uuringutest (Pavia 2009, Lucero 2009) ja kasutatud on ka eksperthinnanguid ning eeldatud, et vaktsiini efektiivsus modelleeritava ajaperioodi jooksul ei muutu. Kuigi kliiniliste uuringutega pole vaktsiinide PCV10 ja PCV13 suuremat efektiivsust tõestatud, oleme mudelis lähtunud eeldusest, et rohkem viiruse serotüüpe sisaldav vaktsiin on efektiivsem – PCV10 vastavalt 5% ja PCV13 10% võrra efektiivsem kui PCV7. Tabelis 4 on esitatud vaktsineerimisega saavutatud haigusjuhtude vähenemine. Ambulatoorse otiidi ja pneumoonia puhul on efektiivsuseks võetud vaktsineerimise mõju mistahes haigustekitaja poolt põhjustatud otiidi ja pneumoonia esinemisele väikelaste seas. Vastavate haiguste statsionaarsete ravijuhtude ärahoidmisel on vaktsiinide efektiivsused

suuremad, sest haiglaravi vajavate otiidi ja pneumoonia ravijuhtude seas on pneumokokist tingitud haigusjuhte enam.

Tabel 3. Baas-stsenaariumis kasutatud vaktsiinide efektiivsused (haigusjuhtude vähenemise %) erineva raskusega pneumokokkinfektsiooni põhjustatud haigusjuhtude vähendamisel.

Haigus/ravijuht	PCV7	PCV10 (+5%)	PCV13 (+10%)
Otiit (ambulatoorne)	6	6,3	6,6
Otiit (statsionaarne)	12	12,6	13,2
Pneumoonia (ambulatoorne)	6	6,3	6,6
Pneumoonia (statsionaarne)	27	28,35	29,7
IPI	58	60,9	63,8
Surm	58	60,9	63,8

7.3.6 Üleminekutõenäosused

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks üleminekutõenäosusi, mis näitavad kui suur on tõenäosus liikuda seisundist „terve“ ühte viiest haigusseisundist või seisundisse „surm“. Tõenäosused on vanusspetsiifilised ja need paigutatakse mudelisse aastate kaupa.

Käesoleva mudeli jaoks arvutasime üleminekutõenäosused Eesti 2010.a väikelaste raviandmete alusel, mis on esitatud peatükis 3. Otiidi ravijuhtudeks loeti kõik Haigekassa raviarved, millel olid diagnoosi koodid H65 ja H66 või trummiõõne dreneerimise teenusekood 021004. Pneumokokist põhjustatud pneumooniaks arvestati kõik ravijuhud, mil diagnoosi koodideks olid J13, J15 ja J18. Sellega on mudelis haigestumine (ja vaktsineerimise kasulik toime) oluliselt ülehinnatud, sest lisaks pneumokokile põhjustavad otiiti ja pneumooniat ka teised haigustekitajad, kuid nende eristamine pole võimalik.

Tabel 4. Vanus-spetsiifilised tõenäosused sattuda mudelis kirjeldatud seisunditesse

Vanus	Otiit		Pneumoonia		IPI	Kurdistumine*	Surm*
	Amb.	Stats.	Amb.	Stats.			
0–1	0,0985	0,0091	0,0070	0,0066	0,00019	0,13	0,033
1–2	0,1621	0,0066	0,0163	0,0076	0,00019	0,13	0,033
2–3	0,2099	0,0064	0,0271	0,0091	0,00019	0,13	0,033
3–4	0,2196	0,0031	0,0214	0,0057	0,00020	0,13	0,033
4–5	0,1711	0,0025	0,0148	0,0031	0,00014	0,13	0,050

* kurdistub iga kuues ja sureb iga kahekümnes IPI läbi põdenud väikelaps

Invasiivsesse pneumokokkinfektsiooni (IPI) haigestumise tõenäosused on arvatud TÜ Kliinikumi Lastekliiniku, Lääne-Tallinna Keskaigla ja Tallinna Lastehaigla vastavate ravijuhtude statistikast ajavahemikul 1998–2007 (Udelepp 2008). Kurdistumise ja suremuse tõenäosused on võetud teaduskirjandusest (Lieu 2000) ning kuulmiskahjustus ja surm võivad juhtuda ainult IPI tagajärjel.

7.3.7 Elukvaliteedi langus

Pneumokist põhjustatud haigestumisega seotud elukvaliteedi langus on tingitud haiguse raskusest ja kestusest. Väikelaste puhul, kes ei saa anda sõnalist hinnangut oma tervises seisundile, kasutatakse elukvaliteedi kaudset hindamist, mille väärtused antud mudelis saadi tabelis 5 viidatud teadusuuringutest.

Tabel 5. Elukvaliteedi langus haigusepisoodi vältel ühe aasta perspektiivis

Haigus/ravijuht	Elukvaliteedi langus haigusjuhu kohta ühe aasta perspektiivis	Allikas
Otiit (ambulatoorne)	-0,005	Oh <i>et al</i> 1996
Otiit (statsionaarne)	-0,005	Oh <i>et al</i> 1996
Pneumoonia (ambulatoorne)	-0,004	Vold, Owens 2000
Pneumoonia (statsionaarne)	-0,006	Vold, Owens 2000
IPI (meningiit)	-0,023	Bennett <i>et al</i> 2000
Kurdistumine	-0,330	Cheng 1999
Surm	-1,0	Eeldus

7.3.8 Vaktsiinide hinnad

Varasemates uuringutes varieerusid vaktsiinidooside hinnad suures vahemikus (tabel 2): odavaimaks hinnaks oli 30 £ ja kalleimaks 90 \$. Eesti apteekides olid 2011 sügisel müügil kõik kolm vaktsiini (tabel 6), mille jaemüügihinnad on võetud 1.oktoober 2011 seisuga. Lisaks leiab vaktsiinide *Prevenar* ja *Synflorix* hindade kohta infot Tallinna Lastehaigla tasuliste teenuste hinnakirjast (seisuga 11.10.2011), kus vaksineerimine vaktsiiniga *Prevenar* maksab 60,70 € ja vaktsiiniga *Synflorix* 36 € (hinnad sisaldavad ka vaktsiini manustamisega kaasnevaid kulusid).

Baas-stsenaariumi on siiski võetud Raviameti hulгимүүgi statistika keskmised hinnad 2010 ja 2011. a (tabeli 6 viimases veerus), mis on riikliku programmi kontekstis ilmselt sobivaimad.

Tabel 6. Vaktsiinide hinnad Eestis (eurodes)

Vaktsiin	Tootja	1 doosi jaehind (www.raviminfo.ee)	1 doosi hulгимүүgi hind 2010–2011
<i>Prevenar</i>	Wyeth Lederle	60,7	47
<i>Prevenar 13</i>	Wyeth Lederle	60,6	50
<i>Synflorix</i>	GlaxoSmithKline	36,4	29

7.3.9 Ravikulud

Erinevate haiguste ravikulud on arvatud Haigekassa 2010.a andmetest. Ambulatoorse raviga kaasnevate kulude leidmisel arvestati perearsti ja eriarsti raviarvete keskmiste kuludega. Seejuures perearsti visiidi maksumuse leidmiseks jagati Eesti keskmise nimistu sissetulek 1,2 miljonit krooni keskmise aastase visiitide koguarvuga 6000 (Eesti Haigekassa 2010.a majandusaasta aruanne).

Statsionaarse ravijuhu kuluks on võetud kõigi vastava diagnoosiga väikelaste raviarvete keskmine maksumus. Ravimikuludeks on võetud samade laste 2010.a keskmised soodusravimite kulud. Seega on arvestusest välja jäänud kõik käsimütügiravimid ja muud apteegikaubad.

Tabel 7. Mudelis kasutatud kulud (€). Allikas: Haigekassa

Kuluartikkel	Kulu
Otiit (ambulatoorne)	34
Otiit (statsionaarne)	314
Pneumoonia (ambulatoorne)	98
Pneumoonia (statsionaarne)	455
IPI	559
Kurdistumine	14 847
Kulud ravimitele ühe haigusjuhu kohta	9

7.3.10 Kulud hooldushüvitistele

Alla 12-aastase lapse hooldajale maksab Eesti Haigekassa kuni kahe nädala jooksul töövõimetushüvitist. Hoolduspäeva keskmine hüvitatav summa oli 2010.a 16 eurot (Eesti Haigekassa 2010 majandusaasta aruanne). Lapse haiguse tõttu töölt puudunud keskmine päevade arv on väiksem kui lapse haiguseepisoodi kestus, sest alla 1,5-aastaste lastega on üks lapsevanem lapsehoolduspuhkusel ja ka vanemate lastega peredes ei käi mitte alati mõlemad vanemad tööl. Hoolduslehte ei võeta ka siis, kui on teisi pereliikmeid, kes saavad haige lapsega koju jääda.

Seetõttu arvestasime oma mudelis, et töölt puudunud päevade osakaal kõigi kuni 5-aastaste laste haigusjuhtude korral on 1/3 haiguseepisoodi kestusest, mis on kooskõlas teaduskirjanduses avaldatud tulemustega (Butler 2004). Hooldushüvitiste kulud haiguseepisoodi kohta saadi keskmise hüvitatava summa korrutamisel keskmise töölt puudunud päevade arvuga erinevate haigusseisundite korral (tabel 8).

Tabel 8. Haiguseepisoodi kestus, töölt puudunud päevade keskmine arv ja hooldushüvitise kulu haigusjuhu kohta haiguse raskusastme järgi (eurodes)

	Haigusjuhu kestus (päevade arv)	Töölt puudunud päevade arv	Kulu hooldushüvitistele
Otiit (ambulatoorne)	5	1,7	27,2
Otiit (statsionaarne)	10	3,3	52,8
Pneumoonia (ambulatoorne)	7	2,3	36,8
Pneumoonia (statsionaarne)	14	4,7	75,2
IPI	28	9,3	148,8
Kurdistumine	182	60,6	969,6

Kõik mudelis kasutatud väljundid ja kulud diskonteeritakse 5% aastas.

8. Kulutõhususe modelleerimine – tulemused

Selles peatükis esitatakse kõigepealt baas-stsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, mil varieeritakse erinevate sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju ulatust. Kõik kasutatud eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu teostasime tundlikkuse analüüsi vastavalt ravikulude, vaktsiinide efektiivsuse ja vaktsiinide maksumuse lõikes.

8.1 Baas-stsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baas-stsenaarium peatükis 7 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- pneumokokkinfektsiooni haiguskoormus, mis arvutati Eesti 2010.a ravijuhtude esinemissageduse ja maksumuse alusel;
- vaktsiinide efektiivsus, mis võeti kliinilistest uuringutest;
- elukvaliteedi väärtused, mis võeti teaduskirjandusest;
- vaktsiinide maksumus, mis võeti Ravimiameti hulгимүүgi statistikast.

Baas-stsenaariumi puhul on eeldatud, et vaktsiini efektiivsus on seoses selles vaktsiinis sisalduvate bakteritüvede arvuga, st mida rohkem serotüüpe vaktsiin sisaldab, seda suurem on selle kaitsevõime. Baasiks oleme võtnud PCV7 efektiivsused mudelis kasutatud seisundite korral (tabel 3) ja eeldanud, et PCV10 efektiivsus on 5% ja PCV13-l 10% võrra suurem.

Tabel 9. Ravijuhtude arv Eesti sünnikohordil (16 000) viie aasta jooksul

Seisund	Mittevaktsineerimine	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Otiit (ambulatoorne)	13 778	12 305	12 266	12 137
Otiit (statsionaarne)	444	370	368	365
Pneumoonia (ambulatoorne)	1 386	1 237	1 234	1 229
Pneumoonia (statsionaarne)	515	355	350	343
IPI	14	5	5	5
Kurdistumine	2	1	1	1
Surm	0,41	0,07	0,06	0,05

Kõigi vastsündinute vaksineerimine pneumokokkinfektsiooni vastu hoiaks ära märkimisväärse hulga haigusjuhte, mille arvel väheneb ka arstikülastuste ja hospitaliseerimiste arv.

Mittevaksineerimisega võrreldes võidetakse vaksineerimisel PCV7-ga 34,88, PCV10-ga 35,68 ja PCV13-ga 36,48 QALY (tabel 10). See teeb ühe vaksineeritud lapse kohta viie aasta jooksul keskmiselt 0,002 QALY.

Tabel 10. Vaksineerimisel võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY, diskonteeritud 5%) Eesti sünnikohordil (16 000) seisundite lõikes viie aasta jooksul

Haigusseisund	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Otiit (ambulatoorne)	6,72	6,88	7,04
Otiit (statsioonarne)	0,32	0,32	0,32
Pneumoonia (ambulatoorne)	0,48	0,48	0,48
Pneumoonia (statsioonarne)	0,96	0,96	0,96
IPI	0,16	0,16	0,16
Kurdistumine	1,12	1,12	1,12
Surm	25,12	26,76	26,4
Kokku	34,88	35,68	36,48

Kulude osas selgub (tabel 11), et hoolimata vaksineerimisega saavutatavast kulude kokkuhoiust ravikulude (sh ravimikulude) ja hooldushüvitiste kulude osas, on kogukulud vaksineerimisel ikkagi oluliselt suuremad tänu vaktsiinide kõrgele maksumusele.

Tabel 11. Kulud sünnikohordi kohta (€, diskonteeritud 5%)

	Mitte-vaksineerimine	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Ravi	1 052 152	871 234	864 879	858 524
Hooldushüvitised	443 619	385 984	384 215	382 446
Vaksineerimine	0	2 143 200	1 322 400	2 280 000
Kogukulud	1 495 771	3 400 418	2 571 494	3 520 970
Kogukulud 1 lapse kohta	93,5	212,5	160,7	220,1

Tabel 12. Täiendkulu ja täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes mitte-vaktsineerimisega (€)

	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Täiendkulu sünnikohordi kohta aastas	1 904 647	1 075 723	2 025 199
ICER ühe lisanduva QALY kohta	53 865	29 324	54 324

8.2 Tundlikkuse analüüsid – sisendite mõju tulemustele

Järgnevat tundlikkuse analüüsid muudetakse erinevaid sisendparameetreid ja võrreldakse olukorda baas-stsenaariumiga. Tegelikus elus võivad sisendid muutuda nii üheskoos kui erinevates kombinatsioonides või suundades, kuid kõigi selliste võimaluste väljaarvutamine ei anna olulist lisainformatsiooni.

8.2.1 Vaktsiinide hind

Vaktsiinide maksumus on pneumokokkinfektsiooni korral selgelt kõige olulisem kulutõhusust mõjutav tegur. Baas-stsenaariumis kasutasime Ravimiameti ravimite hulgimüügi statistikast pärinevaid hindu, millega tõenäoliselt ülehindasime vaktsiinide maksumust, kui teostataks riigihange aastase sünnikohordi vaktsineerimiseks.

Seetõttu on tabelis 13 esitatud kulude ja täiendkulu tõhususe määra võrdlused olukorras, kus kõigi vaktsiinide ühe doosi hind oleks 20% võrra odavam – *Prevenar* ühe doosi hind 37,6 €, *Prevenar 13* hind 40 € ja *Synflorix* doos 23,2 €.

Tabel 13. Täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui vaktsiinid oleks 20% odavamad (€)

	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Baas-stsenaarium	3 400 418	2 571 494	3 520 970
ICER ühe lisanduva QALY kohta	53 865	29 618	54 324
Variant 2 – vaktsiinide hind 20% odavam	2 971 779	2 307 014	3 064 970
ICER ühe lisanduva QALY kohta	41 742	22 336	42 092

8.2.2 Vaktsiinide efektiivsus

Baas-stsenaariumis kasutasime kliinilistes uuringutes saavutatud vaktsiinide kaitsetoimet (tabel 3), kuid arvestades väga levinud asendusfenomeni pneumokoki põhjustatud haiguste korral, ei ole nii kõrget efektiivsust pikemas perspektiivis võimalik säilitada. Seetõttu analüüsisime olukorda, kui vaktsiinide efektiivsus oleks 20% väiksem, kui eeldatakse kliiniliste uuringute alusel. Selgus, et vaktsiinide efektiivsuse muutus omab kulutõhususele väiksemat mõju kui vaktsiinikuuri kogumaksumus.

Tabel 14. Täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui vaktsiinide efektiivsused oleksid 20% madalamad

	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Baas-stsenaarium	3 400 418	2 571 494	3 520 970
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	53 865	29 618	54 324
Variant 3 – <i>kõigi vaktsiinide efektiivsus on 20% madalam</i>	3 432 914	2 605 615	3 556 716
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	62 088	34 683	62 529

8.2.3 Ravikulud

Baas-stsenaariumis kasutasime pneumokoki põhjustatud infektsioonide ravikuludena Eesti Haigekassa poolt 2010.a tasutud infektsioonide raviarvete keskmist maksumust. On ilmne, et mõne aasta pärast on need kulud suuremad ning seetõttu vaatasime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra.

Tabelis 15 on vaadeldud ambulatoorse otitiidi (baaskulu 34 €) ja pneumoonia (baaskulu 98 €), statsionaarse otitiidi (baaskulu 314 €) ja pneumoonia (baaskulu on 455 €), IPI (baaskulu 559 €) ning kurtusega kaasnevat ravikulu (baaskulu 14 847 €) ja varianti, mil nende maksumus on 25% suurem (vastavalt 42,5 €, 122,5 €, 392,5 €, 568,8 €, 698,8 € ja 18 558,8 €).

Tabel 15. Täiendkulu tõhususe määr (ICER), kui ravikulud Eestis suurenevad 25% võrra (€)

	<i>Prevenar</i>	<i>Synflorix</i>	<i>Prevenar 13</i>
Baas-stsenaarium	3 400 418	2 571 494	3 520 970
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	53 865	29 618	54 324
Variant 4 – <i>ravikulud suurenevad 25%</i>	3 589 319	2 758 914	3 706 908
sh ICER ühe lisanduva QALY kohta	52 692	28 436	53 133

Selgub, et ravikulude kallinemisel muutub vaktsiini kasutuselevõtt kulutõhusamaks, sest siis oleks rohkem kulusid, mida saab kokku hoida.

8.3 Kokkuvõtte tulemustest

Kõigi vastsündinute vaktsineerimine pneumokokkinfektsiooni vastu hoiaks koostatud mudeli alusel ära 10–30% otiidi- ja pneumooniajuhtudest ning pooled invasiivse pneumokokkinfektsiooni (IPI) haigusjuhtudest, mis läbi muutub kurdistumise ja surma tõenäosus praktiliselt olematuks.

Kuna võimalik kokkuvõtte ravi- ja hooldushüvitiste osas on võrreldes kogu kohordi vaktsineerimise maksumusega suhteliselt väike, kujunevad kogukulud vaktsineerimisel mittevaktsineerimisega võrreldes kuni kaks korda suuremaks. Kui mittevaktsineerimisel kulub viie aasta jooksul pneumokokkinfektsioonist põhjustatud haiguste ravile ja hooldushüvitistele ligikaudu 1,5 milj € Eesti sünnikohordi kohta, siis vaktsineerimise korral, võttes arvesse ka vaktsiini maksumuse, on kogumaksumuseks 2,5–3,5 milj €.

Vaktsineerimisega ei saavutata ravikulude kokkuvõtteid, kuid see annab võidu elukvaliteedis. Mittevaktsineerimisega võrreldes võidetakse vaktsineerimisel sõltuvalt vaktsiinist 34–36 QALY kogu Eesti sünnikohordi kohta viie aasta perspektiivis, mis teeb võiduks iga lapse kohta vastavalt 0,002 QALY. Baas-stsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist PCV7, PCV10 ja PCV13 kasutamisel vastavalt 53 900, 29 300 ja 54 300 € iga lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsid sisendite muutmisel jäi ICER vahemikku 29 00–62 00 € QALY kohta. Kõige enam mõjutab kulutõhususe hinnangut vaktsiinide hind ja surmajuhtude esinemise tõenäosus.

Arutelu

Käesoleva analüüsi eesmärk oli tuvastada, milline on pneumokokkinfektsiooni vastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja ravikuludele avalikus tervishoiusüsteemis 7-, 10- või 13-valentsete pneumokoki konjugeeritud vaktsiinide kasutamisel. Koostasime süstemaatilise ülevaate teadusuuringutest vaktsiinide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta. Kõige rohkem kliinilisi uuringuid on läbi viidud PCV7-ga (*Prevenar*), mille efektiivsus otitiidi, pneumoonia ja invasiivsete infektsioonide ennetamisel on tõendatud. PCV10 ja PCV13 said müügiloa immunogeensuse uuringute ja PCV7-ga läbiviidud kliiniliste uuringute alusel, eeldusel, et samade viirustüvede ennetamisel on efektiivsus vähemalt samaväärne. Ometigi võib eeldada, et kuna PCV10 ja PCV13 sisaldavad vastavalt 3 ja 6 viiruse serotüüpi enam kui PCV7, on ka nende üldine efektiivsus haiguste ennetamisel mõnevõrra suurem. Reaalsuses sõltub vaktsiini efektiivsus paljudest teguritest, sh serotüüpide levimusest, mis on ajas muutuv.

Pärast vaktsiini PCV7 kasutuselevõttu on mitmetes riikides ja populatsioonides leitud, et vaktsineeritute haigestumisega samaaegselt langeb haigestumus ka mitte-vaktsineeritute seas, st tekib üldimmuunsusfoon (*herd immunity*). Üldimmuunsusfooni positiivset mõju kahandab mõne aasta jooksul pärast vaktsineerimist täheldatav serotüüpide asendumisfenomen (*serotype replacement*), mille tulemusena haigestumine pneumokokkinfektsiooni tagajärjel tõuseb uuesti eeskätt vaktsiinides mittesisalduvate serotüüpide arvel. Et nimetatud fenomenid omavad vastassuunalist mõju ja kummagi ulatuse kohta Eestis ei ole andmeid, siis käesolevas kulutõhususe analüüsis pole neid arvesse võetud.

Maailmas on peamiselt läbiviidud PCV7 kulutõhusust hindavaid uuringuid. Tulemused varieeruvad suures ulatuses ja sõltuvad eeskätt sellest, kas on arvestatud üldimmuunsusfooni tekkega või mitte. Üldiselt näitavad avaldatud uuringud, et pneumokokkinfektsiooni vastane vaktsineerimine on tervishoiusüsteemile kulukas ettevõtmine – kergemaid ja sagedamini esinevaid haigusi otitiiti ja pneumooniat õnnestuks vähendada 10–30%, raskemaid ja harvaesinevaid invasiivseid infektsioone poole võrra. Vaktsineerimise kulutõhusus sõltub aga suuresti just ärahoitud raskete haigus- ja surmajuhtude esinemise tõenäosusest.

Teiseks kõige olulisemaks vaktsineerimise kulutõhusust määravaks teguriks on vaktsiinide hind. Seetõttu arvutasime vaktsiinide null-hinna, st kui suur võiks olla vaktsiinikuuri maksumus, et seda saaks täielikult katta vaktsineerimise abil kokku hoitud vahenditega (ravikulud ja hooldushüvitiste kulu). Baas-stsenaariumi korral suutis kogu sünnikohordi vaktsineerimine pneumokokkinfektsiooni vastu hoida kulusid kokku ligikaudu 250 000 €. Jagades selle summa Eesti sünnikohordiga (16 000 last) selgub, et kokkuhoitud vahendite arvel saab vaktsiinikuuri kogumaksumusest tasuda 15,6 € iga vaktsineeritava lapse kohta.

Kasutatud kirjandus

Pneumokkinfektsioonid, haiguskoormus, ravi ja ennetamine (ptk 2-4)

1. Alexandre C, Dubos F, Courouble C, et al. Rebound in the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement. *Acta Paediatr* 2010;99:1686–90.
2. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf
3. Asensi F, De Jose M, Lorente M, et al. A pharmaco-economic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 2004;7(1):36–51.
4. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F (2006). Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *KCE Reports vol 33C*.
5. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009;199(6):776–85.
6. DeWals P, Petit G, Erickson LJ, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21(25-26):3757–64.
7. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Eng J Med* 2001;344(6):403–9.
8. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21(23):3273–81.
9. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):100–21.
10. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11): 986–91.
11. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360(3):244–56.
12. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14(3):e197–209.

13. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96(4):313–20.
14. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460–8.
15. Kaplan SL, Barson WJ, Philana LL, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 2010;125(3):429–36.
16. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 3:7–11.
17. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, et al. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2009;27(29):3802–10.
18. Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(10):1351–64.
19. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
20. Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis* 2005;37(11):821–32.
21. Tamm E, Naaber P, Maimets M, et al. Antimicrobial susceptibility and serogroup/serotype distribution of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Estonian children in 1999-2003. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(8):824–6.
22. Techasaensiri C, Messina AF, Katz K, et al. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4): 294–300.
23. Uudelepp M, Torm S, Zilmer K, et al (2008). Oral presentation in 26th ESPID Annual Meeting, Graz, Austria.
24. WHO (2011). Vaccine Preventable Diseases Monitoring System.
http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm

Vaktsiinide efektiivsus ja ohutus (ptk 5)

25. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–95.
26. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810–5.
27. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003. *CDC* 2005;54(36).
28. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Eng J Med* 2001;344(6):403–9.
29. Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(6):1017–26.
30. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10–6.
31. Jansen AGSC, Hak E, Veenhoven RH, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001480. DOI: 10.1002/14651858.CD001480.pub3
32. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28(25):4192–203.
33. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):108–14.
34. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2
35. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123(6):e1103–10.

36. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201(1):32–41.
37. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367(9512):740–8.
38. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010;16(5):816–23.
39. Russell FM, Balloch A, Tang ML, et al. Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2009;27(41):5685–91.
40. Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):182–6.
41. Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008;26(26):3277–81.

Kulutõhususe uuringud (ptk 6)

42. Asensi F, De Jose M, Lorente M, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health* 2004;7(1):36–51.
43. Bergman A, Hjelmgren J, Ortqvist A, et al. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2008;40(9):721–9.
44. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F (2006). Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *KCE Reports vol 33C*.
45. Bos JM, Rümke H, Welte R, et al. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther* 2003;25(10):2614–30.
46. Butler JRG, McIntyre P, MacIntyre CR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004;22:1138–49.
47. Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2009;10(1):25–38.

48. DeWals P, Petit G, Erickson LJ, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21(25-26):3757–64.
49. Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003;21(23):3273–81.
50. Giorgi-Rossi P, Merito M, Borgia P. Cost-effectiveness of introducing the conjugated pneumococcal vaccine to routine free immunizations for infants in Lazio, Italy. *Health Policy* 2009;89(2):225–38.
51. Lee KKC, Rinaldi F, Chan MKU, et al. Economic Evaluation of Universal Infant Vaccination with 7vPCV in Hong Kong. *Value In Health* 2009;12(3):42–8.
52. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460–8.
53. Lloyd A, Patel N, Scott DA, et al. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2008;9:7–15.
54. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, et al. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21(19-20):2564–72.
55. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22:4203–14.
56. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
57. Rubin JL, McGarry LJ, Klugman KP, et al. Public health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in the context of the annual influenza epidemic and a severe influenza pandemic. *BMC Infectious Diseases* 2010;14:1–11.
58. Salo H, Sintonen H, Pekka Nuorti J, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis* 2005;37(11):821–32.
59. Sohn HS, Suh DC, Jang E, Kwon JW. Economic Evaluation of Childhood 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Korea. *J Manag Care Pharm* 2010;16(1):32–45.
60. Tilson L, Usher C, Butler K, et al. Economic Evaluation of a Universal Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccination Strategy in Ireland. *Value In Health* 2008;11(5):898–903.

61. Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine* 2011;29(38):6686–94.
62. Wisloff T, Abrahamsen TG, Riise Bergsaker MA, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006;24:5690–9.

Sisendid mudelisse (ptk 7)

63. Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, et al. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):43–8.
64. Cheng AK, Niparko JK. Cost-utility of the cochlear implant in adults: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1214–8.
65. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460–8.
66. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2
67. Oh PI, Maerov P, Pritchard D, et al. A cost-utility analysis of second-line antibiotics in the treatment of acute otitis media in children. *Clin Ther* 1996;18:160–82.
68. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123(6):e1103–10.
69. Vold Pepper P, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):157–64.
70. Uudelepp M, Torm S, Zilmer K, et al (2008). Oral presentation in 26th ESPID Annual Meeting, Graz, Austria.

Summary

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of vaccination with 7-, 10- and 13-valent pneumococcal vaccine in Estonia compared with non-vaccination.

Methods: Using Markov model an approximate annual birth cohort of 16 000 was followed until the age of five. Vaccine coverage was assumed to be 95%. In the base-case scenario the effectiveness of PCV7 against out-patient otitis and pneumonia was assumed to be 6%, in-patient otitis 12% and pneumonia 27%, against invasive infections and associated death cases 58%. Due to more serotypes included in PCV10 and PCV13 it was assumed that the effectiveness was accordingly 5% and 10% higher than for PCV7. As outcome in- and out-patient cases of before mentioned conditions were measured. Based on quality of life lost on association with outcomes, quality adjusted life years (QALY) were calculated for vaccinated and non-vaccinated cohorts. Costs were considered from the perspective of third party payer and included treatment expenses, prescription drugs, parent's temporary work incapacity benefits and vaccine costs. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

Results: In case of vaccination about 1500 out-patient and 79 in-patient otitis, 150 out-patient and 150 in-patient pneumonia and 10 invasive infection cases would be avoided. Compared with non-vaccination 35-37 QALY would be gained. In most likely scenarios incremental cost-effectiveness ratio (ICER) would be 29 000–55 000 € per QALY. The key impact factors of cost-effectiveness estimate were vaccine prices and the probability of death cases.

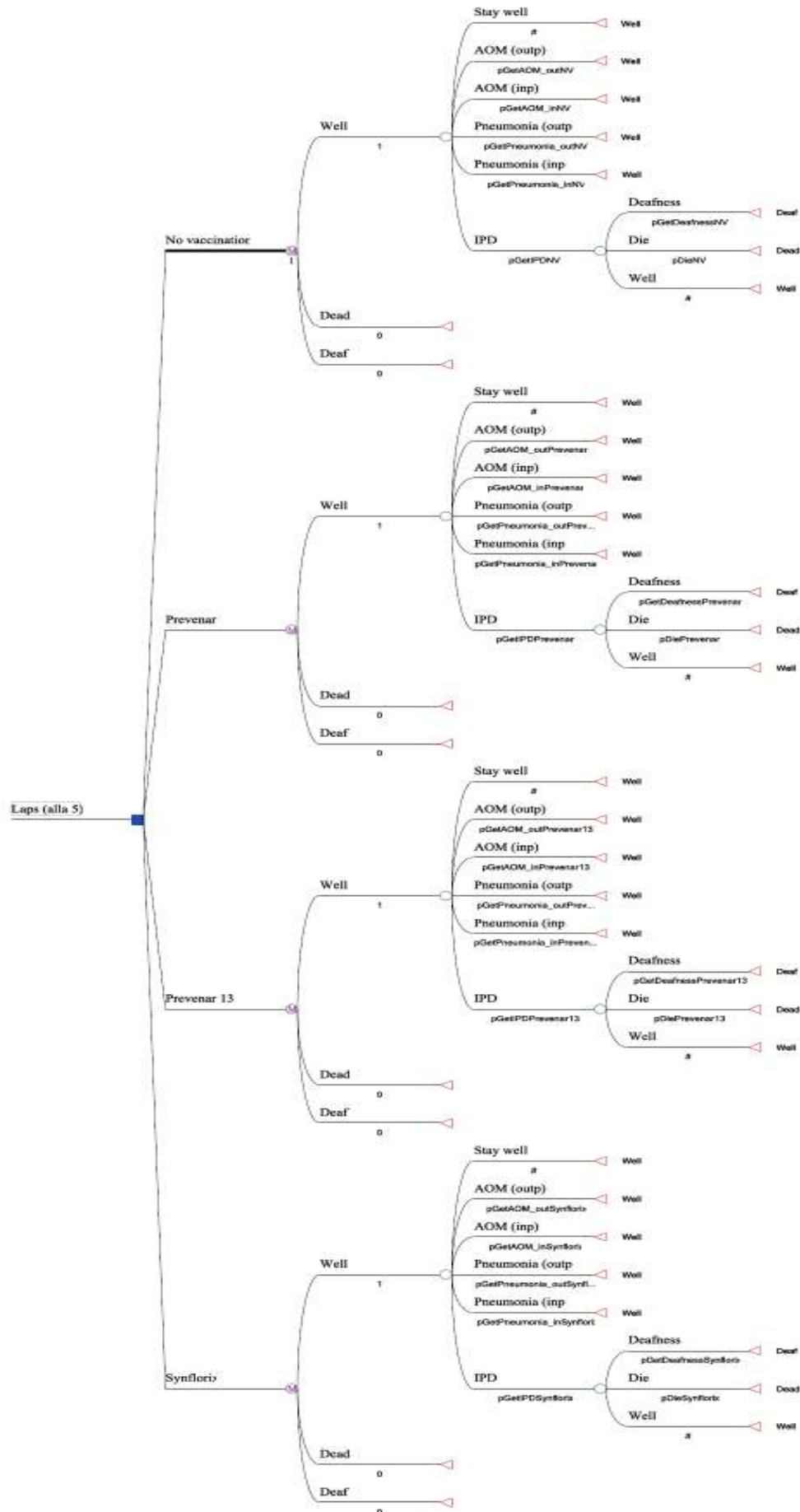
Conclusions: Vaccinating against pneumococcal infection would prevent considerable number of otitis, pneumonia and invasive infection cases of different severity. Still the costs of vaccination exceed the savings from treatment costs substantially. In most likely scenarios ICER in case of vaccination compared to non-vaccination will be 29 000–62 000 € per QALY.

Lisa 1. Efektiivsuse uuringud MEDLINE'ist

1. Ansaldi F, Sticchi L, Durando P, et al. Decline in pneumonia and acute otitis media after the introduction of childhood pneumococcal vaccination in Liguria, Italy. *J Int Med Res* 2008;36(6):1255–60.
2. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;1;44(11):1436–41.
3. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187–95.
4. Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur J Pediatr* 2002;161 Suppl 2:S127–31.
5. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1105–7.
6. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):810–5.
7. Crisinel PA, Chevalier I, Rallu F, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of a reduced three-dose pneumococcal conjugate vaccine program: a pediatric tertiary care center experience. *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1311–5.
8. De Wals P, Robin E, Fortin E, et al. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(11):963–8.
9. Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(6):546–9.
10. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001; 8;344(6):403–9.
11. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):10–6.
12. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):779–81.
13. Harboe ZB, Valentin-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine* 2010; 19;28(14):2642–7.
14. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37(9):1155–64.

15. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Detail Only Available (eng; includes abstract) Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online)
16. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123(6):e1103–10.
17. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010;16(5):816–23.
18. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R. Efficacy of 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Germany: An analysis using the indirect cohort method. *Vaccine* 2010;28(31):5012–6.
19. Shinefield HR, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):394–7. Review.
20. Straetemans M, Palmu A, Auranen K, et al. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(11):1235–42.
21. Straetemans M, Sanders EA, Veenhoven RH, et al. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001480. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001480.
22. Straetemans M, Sanders EA, Veenhoven RH, et al. Review of randomized controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):515–24. Review.
23. Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008;26(26):3277–81.
24. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Ei paista andvat olulist lisainfot. Lancet* 2006;28;368(9546):1495–502.

Lisa 2. Markovi mudeli joonis (programmist TreeAge)



Lisa 3. Mudelis kasutatud sisendid

Muutuja	Selgitus	Väärtus	Viide
cAOM_in	Statsionaarse AOM-ga seotud kulud	375,8	Arvutuslik
cAOM_out	Ambulatoorse AOM-ga seotud kulud	70,2	Arvutuslik
care_benefit	Keskmine hooldushüvitise kulu	16	Haigekassa
cCareAOM_in	Statsionaarse AOM-ga seotud hooldushüvitis	52,8	Arvutuslik
cCareAOM_out	Ambulatoorse AOM-ga seotud hooldushüvitis	27,2	Arvutuslik
cCareDeafness	Kurtusega seotud hooldushüvitis	969,6	Arvutuslik
cCareIPD	IPI-ga seotud hooldushüvitis	148,8	Arvutuslik
cCarePneumonia_in	Statsionaarse pneumooniaga seotud hooldushüvitis	75,2	Arvutuslik
cCarePneumonia_out	Ambulatoorse pneumooniaga seotud hooldushüvitis	36,8	Arvutuslik
cDeafness	Kurtusega seotud kulud	15825,6	Arvutuslik
cDrugs	Retseptiravimite maksumus	9	Haigekassa
cIPD	IPI-ga seotud kulud	716,8	Arvutuslik
cPneumonia_in	Statsionaarse pneumooniaga seotud kulud	539,2	Haigekassa
cPneumonia_out	Ambulatoorse pneumooniaga seotud kulud	143,8	Haigekassa
cPrevenar	Prevenari maksumus	141	Ravimiamet
cPrevenar13	Prevenar13-e maksumus	150	Ravimiamet
cSynflorix	Synflorixi maksumus	87	Ravimiamet
cTreatAOM_in	Statsionaarse AOM-i ravikulud	314	Haigekassa
cTreatAOM_out	Ambulatoorse AOM-i ravikulud	34	Haigekassa
cTreatDeafness	Kurtuse ravikulud	14847	Haigekassa
cTreatIPD	IPI ravikulud	559	Haigekassa
cTreatPneumonia_in	Statsionaarse pneumoonia ravikulud	455	Haigekassa
cTreatPneumonia_out	Ambulatoorse pneumoonia	98	Haigekassa

	ravikulud		
discRate	Diskontomäär	0,05	Ravimiamet
disuAOM_in	Statsionaarse AOM-ga seotud aastane elukvaliteedi kaotus	-0,005	Oh et al 1996 as cited in Melegaro, Edmunds 2004
disuAOM_out	Ambulatoorse AOM-ga seotud aastane elukvaliteedi kaotus	-0,005	Oh et al 1996 as cited in Melegaro, Edmunds 2004
disuDeafness	Kurtusega seotud aastane elukvaliteedi kaotus	-0,33	Cheng 1999 as sited in Melegaro, Edmunds 2004
disuIPD	IPI-ga seotud aastane elukvaliteedi langus	-0,023	Bennett et al 2000 (value for meningitis)
disuPneumonia_in	Statsionaarse pneumooniaga seotud aastane elukvaliteedi langus	-0,006	Vold, Owens 2000
disuPneumonia_out	Ambulatoorse pneumooniaga seotud aastane elukvaliteedi langus	-0,004	Vold, Owens 2000
durAOM_in	Statsionaarse AOM-i kestvus	10	Butler 2004
durAOM_out	Ambulatoorse AOM-i kestvus	5	Butler 2004
durDeafness	Kurtusega seotud haigusjuhu kestvus	182	Butler 2004
durIPD	IPI kestvus	28	Butler 2004
durPneumonia_in	Statsionaarse pneumoonia kestvus	14	Butler 2004
durPneumonia_out	Ambulatoorse pneumoonia kestvus	7	Butler 2004
effPrevenar13AOM_in	Prevenar 13-e efektiivsus statsionaarsete AOM-de vältimisel	0,132	Eeldus
effPrevenar13AOM_out	Prevenar 13-e efektiivsus ambulatoorsete AOM-de vältimisel	0,066	Eeldus
effPrevenar13Deafness	Prevenar 13-e efektiivsus kurtuse vältimisel	0	Eeldus
effPrevenar13Death	Prevenar 13-e efektiivsus surmade vältimisel	0,638	Eeldus
effPrevenar13IPD	Prevenar 13-e efektiivsus IPI-de vältimisel	0,638	Eeldus
effPrevenar13Pneumon	Prevenar 13-e efektiivsus	0,297	Eeldus

ia_in	statsionaarse pneumoonia vältimisel		
effPrevenar13Pneumonia_out	Prevenar 13-e efektiivsus ambulatoorse pneumoonia vältimisel	0,066	Eeldus
effPrevenarAOM_in	Prevenari efektiivsus statsionaarsete AOM-de vältimisel	0,12	Eksperthinnang
effPrevenarAOM_out	Prevenari efektiivsus ambulatoorsete AOM-de vältimisel	0,06	Pavia et al 2009
effPrevenarDeafness	Prevenari efektiivsus kurtuse vältimisel	0	Eksperthinnang
effPrevenarDeath	Prevenari efektiivsus surmade vältimisel	0,58	Eksperthinnang
effPrevenarIPD	Prevenari efektiivsus IPI-de vältimisel	0,58	Lucero et al 2009
effPrevenarPneumonia_in	Prevenari efektiivsus statsionaarse pneumoonia vältimisel	0,27	Lucero et al 2009
effPrevenarPneumonia_out	Prevenari efektiivsus ambulatoorse pneumoonia vältimisel	0,06	Lucero et al 2009
effSynflorixAOM_in	Synflorixi efektiivsus statsionaarsete AOM-de vältimisel	0,126	Eeldus
effSynflorixAOM_out	Synflorixi efektiivsus ambulatoorsete AOM-de vältimisel	0,063	Eeldus
effSynflorixDeafness	Synflorixi efektiivsus kurtuse vältimisel	0	Eeldus
effSynflorixDeath	Synflorixi efektiivsus surmade vältimisel	0,609	Eeldus
effSynflorixIPD	Synflorixi efektiivsus IPI-de vältimisel	0,609	Eeldus
effSynflorixPneumonia_in	Synflorixi efektiivsus statsionaarse pneumoonia vältimisel	0,2835	Eeldus
effSynflorixPneumonia_out	Synflorixi efektiivsus ambulatoorse pneumoonia vältimisel	0,063	Eeldus
missWorkAOM_in	Töölt puudunud päevade arv stats AOM-i korral	3,3	Arvutuslik
missWorkAOM_out	Töölt puudunud päevade arv	1,7	Arvutuslik

	amb AOM-i korral		
missWorkDeafness	Töölt puudunud päevade arv kurtuse korral	60,6	Arvutuslik
missWorkIPD	Töölt puudunud päevade arv IPI korral	9,3	Arvutuslik
missWorkPneumonia_in	Töölt puudunud päevade arv stats pneumoonia korral	4,8	Arvutuslik
missWorkPneumonia_out	Töölt puudunud päevade arv amb pneumoonia korral	2,3	Arvutuslik
pDieNV	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus ilma vaktsineerimata	0,0333	Haigekassa, Arvutuslik
pDiePrevenar	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus vaktsineerimisel Prevenariga	0,0133	Arvutuslik
pDiePrevenar13	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus vaktsineerimisel Prevenar 13-ga	0,0115	Arvutuslik
pDieSynflorix	Vanusspetsiifiline suremise tõenäosus vaktsineerimisel Synflorixiga	0,0124	Arvutuslik
pGetAOM_inNV	Vanusspetsiifiline statsionaarse AMO saamise tõenäosus ilma vaktsineerimata	0,0091	Haigekassa, Arvutuslik
pGetAOM_inPrevenar	Vanusspetsiifiline statsionaarse AMO saamise tõenäosus Prevenariga	0,0076	Arvutuslik
pGetAOM_inPrevenar13	Vanusspetsiifiline statsionaarse AMO saamise tõenäosus Prevenar 13-ga	0,0075	Arvutuslik
pGetAOM_inSynflorix	Vanusspetsiifiline statsionaarse AMO saamise tõenäosus Synflorixiga	0,0076	Arvutuslik
pGetAOM_outNV	Vanusspetsiifiline ambulatoorse AMO saamise tõenäosus ilma vaktsineerimata	0,0985	Haigekassa, Arvutuslik
pGetAOM_outPrevenar	Vanusspetsiifiline ambulatoorse AMO saamise tõenäosus Prevenariga	0,0880	Arvutuslik
pGetAOM_outPrevenar13	Vanusspetsiifiline ambulatoorse AMO saamise tõenäosus Prevenar 13-ga	0,0874	Arvutuslik
pGetAOM_outSynflorix	Vanusspetsiifiline	0,0877	Arvutuslik

x	ambulatoorse AMO saamise tõenäosus Synflorixiga		
pGetDeafnessNV	Vanusspetsiifiline kurtuse saamise tõenäosus ilma vaksineerimata	0,1300	Haigekassa, Arvutuslik
pGetDeafnessPrevenar	Vanusspetsiifiline kurtuse saamise tõenäosus Prevenariga	0,1235	Arvutuslik
pGetDeafnessPrevenar13	Vanusspetsiifiline kurtuse saamise tõenäosus Prevenar 13-ga	0,1235	Arvutuslik
pGetDeafnessSynflorix	Vanusspetsiifiline kurtuse saamise tõenäosus Synflorixiga	0,1235	Arvutuslik
pGetIPDNV	Vanusspetsiifiline IPI saamise tõenäosus ilma vaksineerimata	0,0002	Haigekassa, Arvutuslik
pGetIPDPrevenar	Vanusspetsiifiline IPI saamise tõenäosus Prevenariga	0,0001	Arvutuslik
pGetIPDPrevenar13	Vanusspetsiifiline IPI saamise tõenäosus Prevenar 13-ga	0,0001	Arvutuslik
pGetIPDSynflorix	Vanusspetsiifiline IPI saamise tõenäosus Synflorixiga	0,0001	Arvutuslik
pGetPneumonia_inNV	Vanusspetsiifiline statsionaarse pneumoonia saamise tõenäosus ilma vaksineerimata	0,0066	Haigekassa, Arvutuslik
pGetPneumonia_inPrevenar	Vanusspetsiifiline statsionaarse pneumoonia saamise tõenäosus Prevenariga	0,0046	Arvutuslik
pGetPneumonia_inPrevenar13	Vanusspetsiifiline statsionaarse pneumoonia saamise tõenäosus Prevenar 13-ga	0,0044	Arvutuslik
pGetPneumonia_inSynflorix	Vanusspetsiifiline statsionaarse pneumoonia saamise tõenäosus Synflorixiga	0,0045	Arvutuslik
pGetPneumonia_outNV	Vanusspetsiifiline ambulatoorse pneumoonia saamise tõenäosus ilma vaksineerimata	0,0070	Haigekassa, Arvutuslik

pGetPneumonia_outPrevenar	Vanusspetsiifiline ambulatoorse pneumoonia saamise tõenäosus Prevenariga	0,0063	Arvutuslik
pGetPneumonia_outPrevenar13	Vanusspetsiifiline ambulatoorse pneumoonia saamise tõenäosus Prevenar 13-ga	0,0062	Arvutuslik
pGetPneumonia_outSynflorix	Vanusspetsiifiline ambulatoorse pneumoonia saamise tõenäosus Synflorixiga	0,0062	Arvutuslik
startAge	Algvanus	0	Sotsiaalministeerium
uDead	Suremisega seotud elukvaliteedi kaotus	-73	Statistikaamet
uWell	Elukvaliteet seisundis terve	1	Eksperthinnang
vaccine_coverage	Vaktsiinide kaetus	0,95	Sotsiaalministeerium

Lisa 4. Kulutõhususe piirmäärad

Kulutõhususe piirmäär on poliitilise või strateegilise otsuse tulemusena määratud maksimaalne hind, mida tinglikult ollakse valmis maksma sekkumise tulemusena võidetud eluaasta (LYG), lisanduva QALY või välditud DALY eest. Kulutõhususe piirmäär paneb paika kulutõhususe analüüsi tulemusena leitud täiendkulu tõhususe määra (ICER) tähenduse – kui tulemus jääb allapoole piirmäära, võib sekkumist pidada kulutõhusaks (WHO 2011, Owens 1998).

Samas tuleb arvestada, et kulutõhususe piirmäär pole üheski riigis regulatiivse tähendusega vaid orienteeruv suurus, mis ei saa ega tohi sekkumise rakendamise üle otsustamisel olla ainsa ega määrava tähendusega. Sõltuvalt sotsiaalsetest, eetilistest, poliitilistest jt tingimustest võib olla otstarbekas rakendada majanduslikult mitte väga kulutõhusat sekkumist või jätta ka äärmiselt kulutõhus sekkumine rakendamata (Owens 1998).

Kulutõhususe piirmäära osas konsensusele jõudmist mõjutavad mitmed tegurid. Esiteks on oluline, kes peab sekkumise eest tasuma, st kui maksjaks on kolmas osapool, pole tervisetulemi kasutajatel ehk patsientidel ega selle rakendajatel (raviasutus, arstid) vaja arvestada sekkumise maksumusega. Seetõttu ollakse solidaarse ravikindlustuse tingimustes, kus tervishoiuteenuste eest tasub „anonüümne maksumaksja“, valmis maksma tervisetulemi eest kordades enam, kui seda tehtaks isiklikest tuludest või säästudest.

Teiseks väärtustavad inimesed nii tervist kui raha olenevalt riski suuruselt – need, kellel on suurem haigestumise risk, on tõenäoliselt valmis sekkumise eest rohkem maksma kui väiksema riskiga isikud (Owens 1998). Ja kui risk elule või elukvaliteedile on suurem, peetakse sekkumise väärtust suuremaks.

Kolmandaks mõjutavad otsust ühiskonna (või ravikindlustuse) rahalised võimalused. Kui USA-s peetakse kulutõhususe piirmäära 50 000 \$ lisandunud eluaasta kohta mõistlikuks, siis arengumaadele on see piirmäär selgelt ülejõukäiv (Owens 1998), sest riigiti on maksevõimekus ja -valmidus erinev. Näiteks Hollandis on piirmääraks kujunenud 20 000 € ühe lisanduva eluaasta kohta ja Suurbritannias 30 000 £ (Health Economics Glossary).

Üldised soovitused, lähtuvalt riigi majanduslikust arengutasemest kulutõhususe piirmäära leidmiseks, on andnud WHO Makroökoonoomika ja Tervise Komisjon:

- sekkumisi, mis hoiavad ära ühe DALY väiksema summa eest kui seda on riigi keskmine SKP aastas inimese kohta, hinnatakse väga kulutõhusaks;
- sekkumisi, mis hoiavad ära ühe DALY vähema kui kolm SKP-d inimese kohta aastas, peetakse kulutõhusaks;
- sekkumisi, mis on ühe DALY kohta kulukamad kui kolm SKP-d inimese kohta aastas, ei peeta kulutõhusaks (Hutubessy 2003).

Võrreldes üle-eelmises lõigus loetletud arenenud maades kasutusel olevaid kulutõhususe piirmäärasid nende riikide SKP väärtustega elaniku kohta, mis on suurusjärgus 32 000–42 000 \$, tuleb tunnistada, et arenenud maad rakendavad pigem väiksemaid kulutõhususe piirmäärasid, kui on WHO soovitus ühe SKP kohta.

Eesti 2012.a riigieelarve seletuskirjas on 2011. a sisemajanduse koguproduktiks jooksevhindades prognoositud 16 miljardit € ehk 12 300 € ühe elaniku kohta.

Käesoleva ajani pole Eestis toimunud arutelu, kas meil on üldse mõistlik rakendada ühtset kulutõhususe piirmäära ja kui on, siis milliste argumentide toel otsustada ühe või teise piirmäära määramise meetodika kasuks. Ka juhul, kui kulutõhusus mõne uue ravimeetodi puhul tundub suhteliselt soodne, jäävad määravaks ikkagi eelarve võimalused konkreetsel ajahetkel ning teised võimalikud kuluallikad, mis võimalikule eelarve vahendite kasvule konkureerivad.

Viited kulutõhususe piirmääradele

1. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva: WHO; 2001.
2. Owens DK. Interpretation of Cost-Effectiveness Analyses. J Gen Intern Med. 1998 October; 13(10): 716–717.
3. Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. Cost Eff Resour Alloc. 2003 Dec 19;1(1):8.
4. Health Economics Glossary http://www.healtheconomics.nl/W/Threshold_value
5. 2012. aasta Eesti riigieelarve seaduse eelnõu seletuskiri <http://www.fin.ee/doc.php?107989>