

Pneumokokkinfektsioonivastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis

Eva Juus¹, Marje Oona², Eda Tamm³, Helena Järv⁴, Kristi Liiv¹, Katrin Lutsar¹, Janek Saluse⁵, Raul-Allan Kiivet¹

Taust. *Streptococcus pneumoniae* ehk pneumokokk põhjustab otiiti, põskkoopapõletikku, pneumooniat, meningiiti ja baktereemiat. Nende haiguste vastu on võimalik lapsi vaktsineerida alates esimestest elukuudest pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiinidega.

Eesmärk. Hinnata Eesti andmete alusel ja tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise kulutõhusust 7-, 10- või 13valentse vaktsiini (PCV7, PCV10, PCV13) kasutamisel võrreldes mittevaktsineerimisega.

Metoodika. Vaktsiinide kulutõhususe hindamiseks koostati Markovi mudel, mille abil kirjeldati vastündinute aastase sünnikohordi (16 000 last) haigestumist pneumokokkinfektsioonidesse, elukvaliteedi halvenemist ja haigestumisega kaasnevaid kulusid viie aasta perspektiivis. Eeldati, et vaktsineeritakse 95% sihtrühma lastest.

Tulemused. Võrreldes mittevaktsineerimisega vähendab vaktsineerimine viie aasta jooksul otiidi ja pneumoonia haigusjuhtusid 11–33% võrra ning invasiivse pneumokokkinfektsiooni haigusjuhtusid ligikaudu 65%. Sõltuvalt vaktsiinist võidetakse 16 000 lapse vaktsineerimise korral viie aasta jooksul kokku 35–37 täiskvaliteetset eluaastat (*quality-adjusted life year*, QALY). Täiendkulu tõhususe määr (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) jääb vaktsiinide kasutamisel vahemikku 29 000 – 62 000 eurot iga lisanduva QALY kohta.

Järeldused. Pneumokokknakkuste vastu vaktsineerimine võimaldab oluliselt vähendada haigestumist erineva raskusastmega otiiti, pneumooniasse ning invasiivsesse pneumokokkinfektsiooni. Vaktsiinide kõrge hinna tõttu ületavad kulutused vaktsineerimisele enam kui kümme korda ravikuludelt saavutatava kokkuhoiu.

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid nii täiskasvanu- kui ka lapseas, põhjustades nii invasiivseid kui ka mitteinvasiivseid infektsioone. Mitteinvasiivsed infektsioonid haaravad ainult limaskesti ning väljenduvad kõige sagedamini ägeda otiidi, põskkoopapõletiku või pneumooniana. Ägedat otiiti põevad peamiselt alla 2aastased lapsed ning kõikidest otiitidest on 30–50% põhjustatud pneumokoki poolt (1). Limaskesta barjääri ületamisel võib välja kujuneda invasiivne pneumokokiline infektsioon (IPI), mille kõige sagedasemateks tagajärgedeks on baktereemia ja baktereemiaga kulgev kopsupõletik, harvem esineb meningiiti või sepsist. Haigestumus invasiivsesse infektsiooni on kõige sagedasem alla 2aastaste ning vanemate kui 65aastaste

vanuserühmas ja riskirühmadel, kuhu kuuluvad krooniliste haigustega, immuundefitsiitsusega ja aspleeniaga patsiendid, HIV-positiivsed ja sisekõrva implantaadiga isikud.

2010. aastal oli Eestis haigekassa andmete põhjal alla 5aastaste laste seas 13 700 otiidi diagnoosiga (RHK-10 järgi H65 või H66) ravijuhtu (vt joonis 1). Neist 97%-l juhtudest oli patsient külastanud perearsti või eriarsti ning 3% vajas haiglaravi. Pneumooniat (RHK-10 järgi diagnoosid J13, J15 või J18) raviti 1839 lapsel ja neist 27% vajas haiglaravi. Pneumokokkinfektsiooni on traditsiooniliselt ravitud penitsilliiniga. Viimase 30 aasta jooksul on paljudes riikides pneumokokid muutunud penitsilliiniresistentseks (25–50% juhtudest Hispaanias ja Prantsusmaal; 10–25% Portugalis,

Eesti Arst 2012; 91(10):539–545

Saabunud toimetusse: 02.08.2012
Avaldamiseks vastu võetud: 25.10.2012
Avaldatud internetis: 30.11.2012

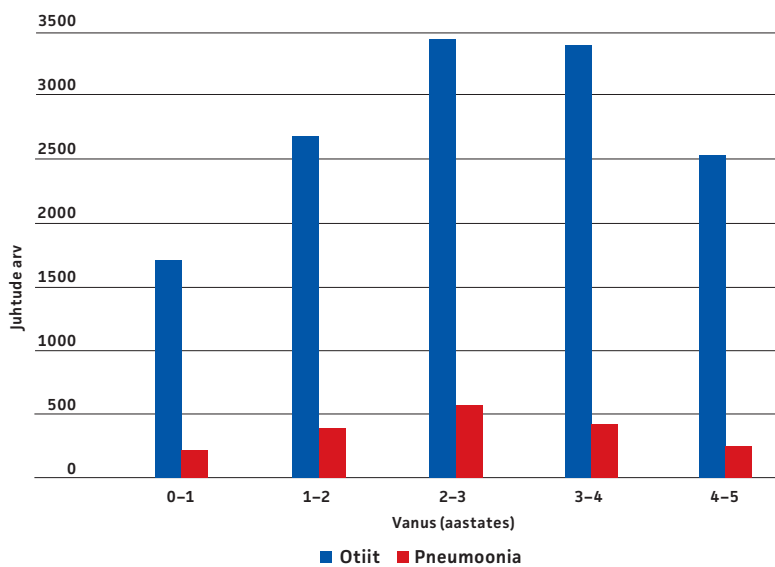
¹TÜ tervishoiu instituut, ²TÜ peremeditsiini õppetool, ³TÜ Kliinikumi lastekliinik, ⁴TÜ arstiteaduskond, ⁵TÜ rahvamajanduse instituut

Korrespondeeriv autor: Eva Juus, eva.juus@ut.ee

Võtmesõnad: pneumokokkinfektsioon, vaktsiinid, vaktsineerimine, kulutõhusus, tervisetehnoloogiatega hindamine

Soomes ja Türgis; 1–5% Ühendkuningriigis, Norras ja Rootsis) ning on suurenenud ka mikroobi resistentsus tsefalosporiinide suhtes (36% juhtudest Slovakkias), mis oluliselt raskendab invasiivse infektsiooni ravi (2). Nende põhjuste tõttu on maailma 92 riigis otsustatud pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktiinid (PCV, *pneumococcal conjugate vaccine*) lisada või juba lisatud riiklikesse immuniseerimiskavadesse. Euroopas on 2012. aasta juuni seisuga pneumokokivastane vaksineerimine kõigile alla 2aastastele lastele võimaldatud 24 riigis. 2012. aasta septembris alustatakse vaksineerimist ka Leedus ning 2013. aastal Maltal ja Moldovas (3). Eestis on pneumokokivastase vaktiini lisamine riiklikusse immuniseerimiskavasse päevakorral, kuid sellekohast lõplikku otsust pole veel langetatud.

Pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktiinid on immunogeensed lastele alates esimestest elukuudest. Immuunvastuse esilekutsumiseks on neis pneumokoki serotüübid konjugeeritud mittetoksiliste proteiinidega ja adsorbeeritud alumiiniumfosfaadiga. Esimesena töötati välja 7valentne vaktiin Prevenar (PCV7), mis võeti kasutusele enam kui kümme aastat tagasi. Vaktiini valentsus tähistab serotüüpide arvu vaktiinis. Prevenari näidustuseks on *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F põhjustatud haiguste vastane aktiivne immuniseerimine kuni 5aastastel lastel. Eestis ja Euroopas



Joonis 1. Otiiti (RHK-10 järgi H65, H66) ja pneumooniasse (RHK-10 järgi J13, J15, J18) haigestumine Eestis kuni 5aastaste seas 2010. aastal Eesti Haigekassa andmetel.

on müügiluba veel 10valentsel vaktiiniil Synflorix (PCV10) ja 13valentsel vaktiiniil Prevenar 13 (PCV13). Lisaks Prevenari seitsmele serotüübile sisaldab Synflorix veel kolme serotüüpi: 1, 5 ja 7. Prevenar 13-sse on täiendavalt lisatud kuus serotüüpi: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Ametlikult on need kolm vaktiini näidustatud *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud IPI, ägeda otiidi ning Prevenar ja Prevenar 13 ka pneumoonia vastu.

Kliinilistes uuringutes on kõige enam uuritud PCV7 efektiivsust ning on leitud, et see vaktiin on efektiivne pneumokokilise otiidi ja pneumoonia ennetamisel. Vaksineerimine vähendab invasiivsete pneumokokkinfektsioonide (IPI) arvu 89–97% võrra. Kuigi PCV13-ga pole tehtud kliinilisi tõhusuuringuid, ei ole põhjust arvata, et selle vaktiini efektiivsus oleks väiksem kui PCV7-l, kuna mõlemad vaktiinid sisaldavad samu serotüüpe ja PCV13 täiendavalt kuus serotüüpi. Pneumoonia ei ole Synflorixi kasutamise ametlik näidustus ja vaktiin on ette nähtud ainult alla 2 aasta vanustele lastele. Lisaks on Synflorixiga teostatud otiidi uuringusse kaasatud väga spetsiifilisel viisil valitud lapsed, mis kokkuvõttes muudab keeruliseks selle vaktiini efektiivsuse võrdlemise PCV7 ja PCV13-ga.

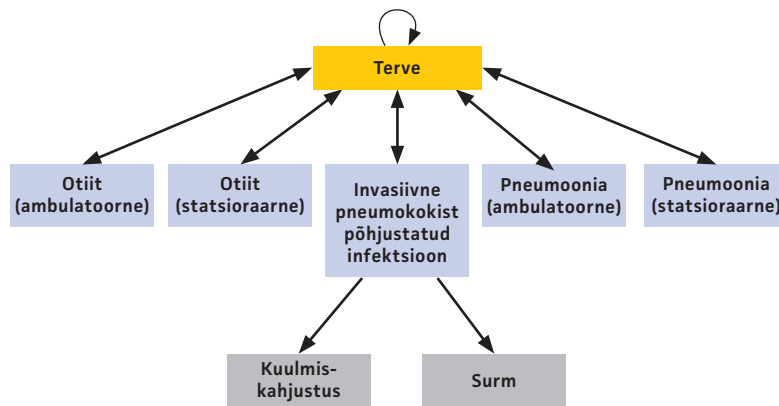
Pneumokokkinfektsioonivastaste vaktiinide kohta on maailmas koostatud ja ka avaldatud kulutõhususe analüüsid. Kulutõhusust kirjeldatakse tavapäraselt täiendkulu tõhususe määraga (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) lisanduva kvaliteetse eluaasta (*quality-adjusted life year*, QALY) kohta. ICER näitab vaksineerimise abil võidetud täie tervise juures elatud eluaasta maksumust. Teaduskirjanduses on kulutõhusust kõige enam analüüsitud PCV7 kasutamise põhjal. Valdavalt on võrreldud vaksineerimist mittevaksineerimisega ja vahel ka vaktiine omavahel. Uuringute tulemused varieeruvad suures ulatuses, ICERi väärtus jääb vahemikku 30 000 – 185 000 eurot iga lisanduva QALY kohta. Erinevused tulemustes on põhjustatud eelkõige uuringute ülesehitusest ja tehtud eeldustest (4).

Käesolev artikkel on valminud Sotsiaalministeeriumi tellitud uuringu põhjal. Uuringuraporti täistekst (4) on kättesaadav internetipõhisest rahvatervishoiu raamatukogust RaTeRa, vt <http://www.rahvatervis.ut.ee/handle/1/4923>.

METOODIKA

Kulutõhususe hindamiseks koostati minimalistlik Markovi kohordimudel, mis arendati välja programmis TreeAge Pro 2010 (TreeAge Software Inc). Markovi matemaatiline mudel võimaldab lihtsustatult kujutada haiguse kulgu ajas. Modelleerimisel jaotatakse haiguse kulg tervise seisundite alusel teineteist välistavateks osadeks ehk Markovi seisunditeks (nt terve, nakatunud, haige, surnud). Vaatlusalusel kohordil on võimalik nende seisundite vahel liikuda, lähtudes kindlaksmääratud üleminekutõenäosustest, mis kirjeldavad haiguse loomulikku arengut ja sekkumise efektiivsust. Iga seisundiga, kus kohordi liige viibib, kaasnevad kulud ja elukvaliteedi näitaja. Analüüsitava perioodi pikkus sõltub haiguse loomuliku arengu kiirusest (kuu, aasta). Analüüsi tulemusena leitakse igas tsüklis kulud ja summaarne elukvaliteet kohordi kohta, millele rakendatakse diskonteerimist – elukvaliteedi ja kulude vähendamist kokkuleppelises määras. Kuna nii raha kui ka elukvaliteedi väärtused on ajas kahanevad, siis võimaldab diskonteerimine võrrelda praegusel hetkel tehtavaid kulusid ning aastate pärast avalduvaid tulusid nii, nagu oleksid need toimunud samal ajahetkel.

Sarnaselt suurema osa varem tehtud kulutõhususe uuringutega, otsustati ka käesolevas analüüsis kasutada modelleerimiseks Markovi mudelit, mille eelisteks teiste mudelite ees on haigusprotsesside ja neist tulenevate paljude tervise seisundite kujutamine lihtsustatud kujul ning võimalus analüüsida pikka ajaperioodi. Uuringus rakendatud Markovi kohordimudeli struktuur on esitatud joonisel 2. Mudeli algfaasis on kõik lapsed terved ning sõltumata sellest, kas nad vaktsineeritakse või mitte, on kõigil lastel tõenäosus haigestuda pneumokokist põhjustatud infektsiooni, milleks võib olla otiit, pneumoonia või IPI. Sõltuvalt haigusest ja selle raskusest külastatakse perearsti, eriarsti või paigutatakse laps haiglasse. Konkreetsemalt eeldab mudel, et ambulatoorsete juhtude korral pöörduetakse perearsti või eriarsti poole ja statsionaarsete juhtude puhul haige hospitaliseeritakse. Haigestumise järel on võimalik paraneda (liikuda tagasi seisundisse „terve“) või saada eluaegne kuulumiskahjustus või surra IPI tagajärjel. Haigestumine või mittehaigestumine on mudelis kirjeldatud vanusespetsiifiliste



Joonis 2. Pneumokokkinfektsioonidevastast vaktsineerimist kirjeldava Markovi mudeli struktuur, milles kastid tähistavad erinevaid haigusseisundeid ning nooled seisunditevahelisi üleminekuid. Iga haigusseisundit iseloomustavad vastav elukvaliteedi väärtus ja haigusjuhu ravikulud.

tõenäosuste abil, seega on igal eluaastal haigestumise tõenäosus erinev. Mudelis matkitakse sünnikohordi haigestumise protsessi pneumokoki põhjustatud haigustesse viie esimese eluaasta jooksul. Tsükli pikkuseks on üks aasta, mis tähendab, et igal aastal on võimalik hüpotetilises kohordis olevatel lastel haigestuda. Eeldatav eluiga on sünnihetkel mudelis 75,04 aastat, mis on võrdne viieaastaste Eesti tüdrukute ja poiste keskmise oodatava elueaga 2009. aastal. Eeldatavat eluiga kasutatakse enneaegsest surmast tingitud kvaliteetsete eluaastate kaotuse leidmiseks.

Mudelis arvestatakse laste immuniseerimist kolme erineva konjugeeritud vaktsiiniga: Prevenar (Wyeth Lederle Vaccines S.A.), Synflorix (GlaxoSmithKline) ja Prevenar 13 (Wyeth Lederle Vaccines S.A.). Lapsi vaktsineeritakse 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.

Mudeli sisendandmed

Mudeli sisendparameetrite andmed (vt tabel 1) pärinevad teadusuuringutest, Eesti Haigekassa raviarvete analüüsitulemustest ja eksperdi hinnangutest. Andmed mitteinvasiivse pneumokokkinfektsiooni ravijuhude esinemise ja ravi maksumuse kohta arvutati 2010. aasta raviarvete väljavõttest, mis sisaldas kuni 5aastaste laste keskkõrva- ja kopsupõletiku raviks tasutud arveid. IPI-haigusjuhud on arvutatud TÜ Kliinikumi lastekliiniku, Lääne-Tallinna Keskhaigla ja Tallinna Lastehaigla vastavate ravijuhtude statistikast ajavahemikul 1998–2007 (5).

Kurdistumise ja suremuse tõenäosused on võetud teaduskirjandusest (6). Vaktsiinide efektiivsuse andmed pärinevad kliinilistest uuringutest (7, 8) ja eksperdi hinnangutest. Eeldatakse, et vaktsiini efektiivsus modelleeritava ajaperioodi jooksul ei muutu. Kuigi kliiniliste uuringutega pole vaktsiinide PCV10 ja PCV13 suuremat efektiivsust tõestatud, lähtuti mudelis eeldusest, et rohkem viiruse serotüüpe sisaldav vaktsiin on efektiivsem – PCV10 vastavalt 5% ja PCV13 10% võrra efektiivsem kui PCV7. Pneumokokist põhjustatud haigestumisega seotud elukvaliteedi halvenemine on tingitud haiguse raskusest ja kestusest. Analüüsis arvestati terve lapse elukvaliteeti võrdseks ühega. Väikelaste puhul, kes ei saa anda sõnalist hinnangut oma tervises seisundile, kasutatakse elukvaliteedi kaudset hindamist raviarstide ja lapsevanemate poolt.

Vaktsiinide hinnad pärinevad Ravimi ameti 2010.–2011. aasta hulgemüügi statistikast (9), mille kohaselt oli ühe doosi PCV7 hind 47 eurot, PCV10 hind 29 eurot ja PCV13 hind 50 eurot. Hulgemüügi hinnad on märkimisväärselt odavamad kui vaktsiinide jaemüügi hinnad Eesti apteekides ning seetõttu sobituvad riiklikku vaktsineerimisprogrammi paremini.

Kõik mudelis kasutatud kulud ja väljundid diskonteeriti määraga 5% aastas, mis on soovituslik diskontomäär lähtuvalt Eesti ravimite farmakoökonomilise hindamise

juhustest. Põhianalüüsi tulemuste järel on esitatud tundlikkuse analüüsid, milles hinnati vaktsiinide maksumuse, efektiivsuse ja ravikulude mõju kulutõhususe hinnangutele.

PÕHIANALÜÜSI TULEMUSED

Eelnevalt esitatud sisendandmeid kasutades arvutati mudeli abil ühe sünnikohordi laste haigusjuhtude arv, võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY) kohordi kohta ning kulud tervishoiusüsteemi rahastajale vaktsineerimise ja mittevaktsineerimise tingimustes (vt tabel 2). Koondtulemusena on iga lisanduva QALY kohta esitatud täiendkulu tõhususe määr (ICER), mis näitab, kui suured on rahalised kulutused tervishoiusüsteemis ühe täiskvaliteetse eluaasta lisandumisel kohordi kohta vaktsineerimise korral.

Kõigi vastsündinute vaktsineerimine pneumokokkinfektsiooni vastu võimaldab kuni kolmandiku võrra vähendada ambulatoorseid ja statsionaarseid otiidi ja pneumoonia haigusjuhtusid ning kuni poole võrra vähendada invasiivseid haigusjuhtusid ja kurdistumisi. Vaktsineerimine võimaldab viie aasta jooksul PCV7 kasutamisel võita 34,9 QALYt, PCV10 kasutamisel 35,7 QALYt ja PCV13 kasutamisel 36,5 QALYt kogu sünnikohordi (16 000) kohta. Sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist tuleks vaktsineerimise korral täiendavalt kulutada viie aasta jooksul 1–2 miljonit eurot, mistõttu kujuneb iga

Tabel 1. Pneumokokkinfektsiooni vaktsiinide kulutõhususe hindamise Markovi mudeli sisendparameetrid. Sulgudes on märgitud andmete allikad

	Otiit (ambulatoorne)	Otiit (statsionaarne)	Pneumoonia (ambulatoorne)	Pneumoonia (statsionaarne)	Invasiivne infektsioon	Kurdistumine	Surm
Haigestumus mittevaktsineerimise korral							
Haigusjuhtude arv 5 aasta jooksul aastase sünnikohordi kohta	13 778*	444*	1 386*	515*	14 ⁽⁵⁾	2 ⁽⁶⁾	0,41 ⁽⁶⁾
Elukvaliteedi vähenemine							
Haigusepisoodi kohta ühe aasta perspektiivis	-0,005 ⁽¹²⁾	-0,005 ⁽¹²⁾	-0,004 ⁽¹³⁾	-0,006 ⁽¹³⁾	-0,023 ⁽¹⁴⁾	-0,330 ⁽¹⁵⁾	-1,0**
Haigusjuhtude vähenemine (%)							
PCV7	6,0 ⁽⁷⁾	12,0**	6,0 ⁽⁸⁾	27,0 ⁽⁸⁾	58,0**	58,0**	58,0**
PCV10	6,3 ⁽⁷⁾	12,6**	6,3 ⁽⁸⁾	28,4 ⁽⁸⁾	60,9**	60,9**	60,9**
PCV13	6,6 ⁽⁷⁾	13,2**	6,6 ⁽⁸⁾	29,7 ⁽⁸⁾	63,8**	63,8**	63,8**
Kulud ühe haigusjuhu kohta (eurodes) Eesti Haigekassa andmetel							
Ravikulud	34	314	98	455	559	14 847	–
Ravimikulud	9	9	9	9	9	9	–
Hooldushüvitise kulud***	27	53	37	75	149	969	–

* Eesti Haigekassa 2010. aastal tasutud raviarved

** Eksperdiarvamus

*** Autorite arvutused allikate 16 ja 17 põhjal

lisanduva täiskvaliteetse eluaasta maksu-
museks 29 300 – 54 300 eurot.

Tulemuste tundlikkuse analüüsid

Tundlikkuse analüüsid (*sensitivity analysis*) muudetakse erinevate sisendandmete väärtusi ja hinnatakse nende mõju ulatust kulutõhususe hinnangutele. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse, millist mõju avaldab tulemustele erinevate sisendandmete muutmine, näiteks ravi efektiivsuse või ravikulude suurendamine ja vähendamine jne.

Kuna kõigi kolme vaktsiini puhul oli sisendandmete muutmise n-ö stsenaariumitel sarnane mõju põhianalüüsi tulemustele, siis on käesolevas töös tundlikkuse analüüsid esitatud ühe vaktsiini (PCV7) näitel. Joonisel 3 on esitatud stsenaariumid, mille korral sisendparameetrite muutmine mõjutab kõige enam põhianalüüsi tulemusi: 1) PCV7 hind alaneb 20%; 2) PCV7 efektiivsus pneumokokkinfektsioonide vastu väheneb 20%; 3) ravikulud suurenevad 25%. Esimese stsenaariumi puhul on lähtutud eeldusest, et vaktsiini hind sõltub valitsevast turuolukorrast ja tootjate müügistrateegiast, mis võivad igal ajal muutuda. Teine stsenaarium näeb ette vaktsiini efektiivsuse vähenemist, mis võib tuleneda muutustest haiguse üldises levikus ja pneumokoki ringlevate serotüüpide jaotuses. Kolmanda stsenaariumi puhul on arvestatud raviteenuste 25%-lise hinnatõusuga, mis peegeldab üldist tervishoiukulude kasvu. Joonisel 3 on PCV7 põhianalüüsil saadud ICERi väärtus 53 865 euro/QALY. Keskteljest paremale ulatuvad tulbad tähistavad sisendeid, mille muutmisel kujuneb vaktsineerimine oodatava tulemuse suhtes kulukamaks, s.t võrreldes põhianalüüsi tulemusega ICERi väärtus kasvab. Vasakule ulatuvad tulbad tähistavad vastavalt väiksemat kulu ja ICERi.

Kõige enam mõjutab põhianalüüsi tulemusi vaktsiini hind, mis läbi ICER väheneb 54 000 eurolt 42 000 euroni (stsenaarium 1 joonisel 3). Vähendades vaktsiini efektiivsust 20%, suureneb ICER 62 000 euroni (stsenaarium 2 joonisel 3). Ravikulude kallinemine muudab põhianalüüsi ICERi maksumust kõige vähem ja ICER väheneb 54 000 eurolt 52 000 euroni.

ARUTELU

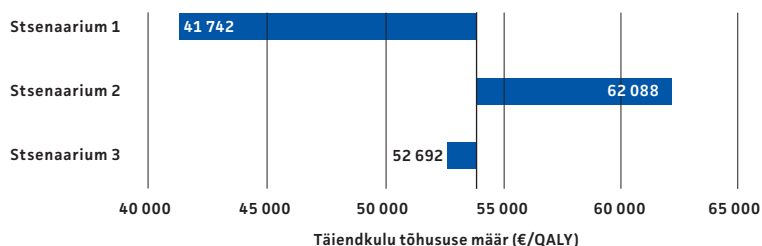
Analüüsi eesmärgiks oli tuvastada, milline on pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise mõju rahva tervisele ja ravi-

Tabel 2. Pneumokokkinfektsioonivastaste vaktsiinide kulutõhususe põhianalüüsi tulemused haigusjuhtude arvu, kvaliteediga kohandatud eluaastate (QALYd), kulude ja täiendkulu tõhususe määra (ICER)* kaupa Eesti aastasel sünnikohordil (16 000 last) esimese viie eluaasta jooksul, lähtudes Markovi mudelist

	Mittevaktsineerimine	PCV7	PCV10	PCV13
Haigusjuhud				
Otiit (ambulaatorne)	13 778	12 305	12 266	12 137
Otiit (statsionaarne)	444	370	368	365
Pneumoonia (ambulaatorne)	1 386	1 237	1 234	1 229
Pneumoonia (statsionaarne)	515	355	350	343
Invasiivne infektsioon	14	5	5	5
Kurdistumine	2	1	1	1
Surm	0,41	0,07	0,06	0,05
Võidetud QALYd				
Otiit (ambulaatorne)	–	6,72	6,88	7,04
Otiit (statsionaarne)	–	0,32	0,32	0,32
Pneumoonia (ambulaatorne)	–	0,48	0,48	0,48
Pneumoonia (statsionaarne)	–	0,96	0,96	0,96
Invasiivne infektsioon	–	0,16	0,16	0,16
Kurdistumine	–	1,12	1,12	1,12
Surm	–	25,12	26,76	26,4
Kulud (eurodes)				
Ravikulud	1 052 152	871 234	864 879	858 524
Hooldushüvitised	443 619	385 984	384 215	382 446
Vaktsineerimiskulud	0	2 143 200	1 322 400	2 280 000
Kogukulud	1 495 771	3 400 418	2 571 494	3 520 970
Kulud 1 lapse kohta	93	212	161	220
ICER ühe lisanduva QALY kohta		53 865	29 324	54 324

*Kõik kulud ja QALYd on diskonteeritud määraga 5% aastas.

kuludele avalikus tervishoiusüsteemis 7-, 10- või 13valentse pneumokoki konjugeeritud vaktsiini kasutamisel. Selleks koostati süstemaatiline ülevaade teadusuuringutest vaktsiinide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta ning kulutõhususe arvutamiseks Markovi mudel.



Joonis 3. Pneumokokkinfektsiooni vaktsiini PCV7 täiendkulu tõhususe määr (ICER) tundlikkuse analüüsi eri n-ö stsenaariumite korral võrreldes põhianalüüsi tulemusega 53 865 euro/QALY. Stsenaarium 1: vaktsiini hind on 20% odavam; stsenaarium 2: vaktsiini efektiivsus on 20% väiksem; stsenaarium 3: ravikulud suurenevad 25%.

Kõige enam on kliinilisi ja kulutõhusust hindavaid uuringuid korraldatud vaktsiiniga PCV7, mille efektiivsus otiidi, pneumoonia ja invasiivsete infektsioonide ennetamisel on tõendatud. PCV10 ja PCV13 said müügiloa immunogeensuse uuringute ja PCV7-ga tehtud kliiniliste uuringute alusel eeldusel, et samade viirustüvede ennetamisel on efektiivsus vähemalt samaväärne. Kuigi kliinilistes uuringutes pole vaktsiinide PCV10 ja PCV13 kohta tõestatud suuremat efektiivsust võrreldes PCV7-ga, eeldati mudelis siiski, et rohkem viiruse serotüüpe sisaldav vaktsiin on efektiivsem: PCV10 vastavalt 5% ja PCV13 10% võrra efektiivsem kui PCV7.

Pärast vaktsiini PCV7 kasutuselevõttu on mitmetes riikides ja populatsioonides leitud, et vaktsineeritute haigestumisega samal ajal kahaneb haigestumus ka mittevaktsineeritute seas, s.t tekib üldimmuunsusfooni (*herd immunity*). Üldimmuunsusfooni positiivset mõju kahandab mõne aasta jooksul pärast vaktsineerimist täheldatav serotüüpide asendumisfenomen (*serotype replacement*), mille tulemusena haigestumine pneumokokkinfektsiooni tagajärjel suureneb uuesti eeskätt vaktsiinides mittesisalduvate serotüüpide arvelt. Et nimetatud fenomenidel on vastassuunaline mõju ja kummagi ulatuse kohta Eestis ei ole andmeid, siis käesolevas kulutõhususe analüüsis neid arvesse ei võetud.

Avaldatud teadusuuringud pneumokoki vaktsiinide kulutõhususe kohta on andnud täiendkulu tõhususe määra (ICER) osas tulemusi, mis erinevad mitu korda. Saadud tulemused sõltuvad mudelis kasutatud eeldustest, sisenditest ning valitud perspektiivist. Käesolevas mudelis valitud tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivi puhul on arvestatud ainult ravi- ja hooldushüvitiste otseseid kulusid. Ühiskonna perspektiivi korral kaasatakse analüüsi ka kaudsed kulud (erisikute kulud), mis läbi muutub vaktsineerimine kulutõhusamaks kui tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivi rakendamisel. Käesolevas analüüsis saadud kulutõhususe hinnang 29 000 – 62 000 eurot lisanduva QALY kohta on samas suurusjärgus teiste sarnastel põhimõtetel korraldatud uuringute tulemustega.

WHO soovitab sekkumiste kulutõhususe hindamisel võtta lähtekohaks riikliku sisetajanduse kogutoodangu (SKT) inimese kohta aastas. Kui analüüsi tulemusena leitud täiendkulu tõhususe määr on väiksem SKTst

inimese kohta, võib sekkumist pidada väga kulutõhusaks. Mittekulutõhusaks peetakse sekkumisi, mille korral on ICERi väärtus suurem kui kolm SKTd (10). Eestis oli 2011. aastal SKT inimese kohta 11 918 eurot (11).

Praeguseni 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 leidmise meetodika kasuks. Ka juhul kui kulutõhususe hinnang mõne uue ravimeetodi puhul tundub suhteliselt soodne, jäävad määravaks ikkagi eelarve võimalused konkreetset ajal ning teised võimalikud kuluallikad, mis võimaliku eelarvekasvuga konkureerivad.

JÄRELDUSED

1. Kliinilised uuringud on näidanud, et vast-sündinute vaktsineerimine pneumokokkinfektsiooni vastu vähendab väikelaste seas haigestumist kergekujulisse otiiti või pneumooniasse 11–12% ning haiglaravi vajavasse otiiti või pneumooniasse 17–33%. Invasiivseid pneumokokkinfektsioone on võimalik vaktsineerimise abil vähendada 64%, mis läbi kurdistumise ja surma juhud muutuksid väga haruldaseks. Samas on vaktsiinide rakendamisega kaasnenud pneumokoki uute serotüüpide esilekerkimine, mistõttu vaktsineerimisest oodatud kasutegur on tavapraktikas osutunud loodetust väikemaks.
2. Eestis kulub praeguses mittevaktsineerimise olukorras viie aasta jooksul pneumokokkinfektsioonide ravile ja hooldushüvitistele ligikaudu 1,5 miljonit eurot sünnikohordi kohta. Vaktsineerimise korral oleksid kulutused ravile, hooldushüvitistele ja vaktsineerimisele 2,5–3,5 miljonit eurot.
3. Vaktsineerimine ei võimalda kokku hoida tervishoiukuluseid, kuid parandab väikelaste elukvaliteeti ja sõltuvalt kasutatavast vaktsiinist on vaktsineerimise abil võimalik Eesti aastase sünnikohordi kohta võita 35–37 täiskvaliteetset eluaastat (QALY).
4. Pneumokokkinfektsioonivastase vaktsineerimise korral kujuneb kõige tõenäolisemate stsenaariumite korral iga lisanduva QALY maksumuseks 29 000 – 62 000 eurot. Kõige enam on kulutõhususe hinnang mõjutatud vaktsiini hinnast ja efektiivsusest erinevate haigusjuhtude ning eriti surmajuhtude vähendamisel.

TÄNUAVALDUS

Uuringut rahastas Sotsiaalministeerium. Täname haigekassat raviarvete väljavõtte eest, mille abil hinnati analüüsis haiguskoormust ja ravikulusid Eestis.

AUTORITE HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Uuringus kliiniliste ekspertidena osalenud Marje Oona ja Eda Tamm kuuluvad Sotsiaalministeeriumi immunoprofülaktika eksperdikomisjoni, mis langetab otsuseid riiklikku immuniseerimiskavasse vaktsiinide lisamise kohta. Autorite käesolevas töös esitatud seisukohad on isiklikud.

SUMMARY

Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines in Estonia

Eva Juus¹, Marje Oona², Eda Tamm³, Helena Järv⁴, Kristi Liiv¹, Katrin Lutsar¹, Janek Saluse⁵, Raul-Allan Kiivet¹

Background. *Streptococcus pneumoniae* is a bacterial pathogen that is one of the leading causes of otitis media, pneumonia, meningitis and bacteremia. Morbidity of the diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* can be prevented by vaccination.

Objective. To evaluate the cost-effectiveness of vaccination of newborns with 7-, 10- and 13-valent pneumococcal vaccines (PCV7, PCV10, PCV13) in Estonia compared with non-vaccination.

Methods. Using the Markov model an approximate annual birth cohort of 16, 000 was followed until the age of five. Vaccine coverage was assumed to be 95%. The effectiveness of PCV7 against out-patient otitis media and pneumonia was assumed to be 6%, against in-patient otitis media and pneumonia, 12% and 27%, respectively, and against invasive infections and associated deaths, 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. Based on quality of life lost in 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 costs, prescription drugs, care benefits and vaccine costs. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

Results. Vaccination can avoid about 11-33% of otitis media and pneumonia and 65% of invasive infections. As compared with no vaccination, 35–37 QALYs would be gained during five years by vaccination of a birth cohort of 16,000. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) would be 29, 000–62, 000 € per QALY gained. Vaccine price is the major impact factor for the estimate of cost-effectiveness.

Conclusion. Vaccination against pneumococcal infection would prevent a considerable number of otitis media, pneumonia and invasive infections. However, the costs of vaccination exceed the savings from the treatment costs more than tenfold.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. 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:e197–209.
2. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 3):7–11.
3. WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm.
4. Oona M, Tamm E, Liiv K, Palm E, Saluse J, Kiivet R. Pneumokokkinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. TÜ tervishoiu instituut; 2011. <http://rahvatervis.ut.ee/handle/1/4923>.
5. Uudelepp M, Torm S, Zilmer K, et al. Oral presentation in 26th ESPID Annual Meeting 2008, Graz, Austria.
6. 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.
7. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e1103–10.
8. 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;4: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2.
9. Ravimite hulgemüügi statistika. Kogumüügi aruanne. Ravimiamet; 2011.
10. 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. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>
11. RAA013: Sisemajanduse koguprodukt ja kogurahvatulu ühe elaniku kohta. Eesti Statistikaamet. <http://www.stat.ee/rahvamajanduse-arvepidamine>.
12. 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.
13. Vold Pepper P, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps. *Clin Infect Dis* 2000;30:157–64.
14. Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, et al. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:43–8.
15. Cheng AK, Niparko JK. Cost-utility of the cochlear implant in adults: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1214–8.
16. Eesti Haigekassa 2010. aasta majandusaasta aruanne. [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/HK_majandusaasta_aruanne_2010\(1\).pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/HK_majandusaasta_aruanne_2010(1).pdf).
17. Butler JRG, McIntyre P, MacIntyre CR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* 2004;22:1138–49.

¹ Department of Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia
² Chair of Family Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia
³ Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
⁴ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia
⁵ Institute of Economics, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Eva Juus eva.juus@ut.ee

Keywords: pneumococcal infection, vaccines, vaccination, cost-effectiveness, health technology assessment