

Rotaviirusinfektsioonivastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis

Kristi Liiv¹, Eda Tamm², Marje Oona³, Eva Juus¹, Katrin Lutsar¹, Janek Saluse⁴, Raul-Allan Kiivet¹

Eesti Arst 2012;
91(10):530–537

Saabunud toimetusse:
06.07.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
24.10.2012
Avaldatud internetis:
30.11.2012

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

Korrespondent autor:
Kristi Liiv,
kristi.liiv@ut.ee

Võtmesõnad:
rotaviirus, vaktsiinid,
vaktsineerimine,
kulutõhusus,
tervisetehnoloogiate
hindamine

Taust. Rotaviiruslik gastroenteriit (RVGE) on laialt levinud sooleviirusnakkushaigus, mis põhjustab suure osa väikelaste suremusest arengumaades. Kuigi arenenud riikides esineb surmaga lõppevaid haigusjuhte harva, on kergemate haigusvormide sage esinemine koormaks nii lapsevanematele kui ka tervishoiusüsteemile. Haigestumist on võimalik piirata vaktsineerimisega.

Eesmärk. Hinnata Eesti andmetel rotaviirusevastase vaktsineerimise kulutõhusust võrreldes mittevaktsineerimisega vaktsiinide Rotateq või Rotarix kasutamisel tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist.

Metoodika. Markovi mudeli abil kirjeldati ühe sünnikohordi laste haigestumist erineva raskusastmega RVGEdesse, kaasnevaid kulusid ja elukvaliteedi halvenemist viie aasta perspektiivis. Analüüsil eeldati, et vaktsineeritakse 95% sihtrühma lastest.

Tulemused. Kuna Rotateq ja Rotarix efektiivsuse poolest oluliselt ei erine, välditaks ühe või teisega vaktsineerimisel ligi 90% kõigist haigusjuhtudest. Surmajuhete vaktsineerimise korral tõenäoliselt ei esineks. Võrreldes mittevaktsineerimisega võidetaks vaktsineerimise korral viie aasta jooksul 55–57 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Kõige tõenäolisemate n-ö stsenaariumite korral oleks täiendkulu tõhususe määr (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) vaktsiini Rotateq või Rotarix kasutamisel vahemikus 13 000 – 30 000 eurot iga lisanduva QALY kohta. Kõige enam mõjutab täiendkulu tõhususe määra haiglaravi vajavate haigusjuhtude arvu prognoosi täpsus ja vaktsiini hind.

Järeldused. Rotaviirusevastane vaktsineerimine aitaks ära hoida märkimisväärsel hulgal RVGE-haigusjuhte. Samas ületavad kulutused vaktsineerimisele ravikuludelt saadava kokkuhoiu neli korda.

Rotaviirus on kogu maailmas levinud fekaal-oralsel teel nakkuv haigustekitaja, mis põhjustab suure osa väikelaste rasketest gastroenteriitidest nii arenenud riikides kui ka arengumaades. Rotaviiruslikku gastroenteriiti (RVGE) võib põdeda elu jooksul korduvalt, kuid üldjuhul kulgeb iga järgnev haigusepisood kergemalt kui esmane haigestumine (1). Hinnanguliselt sureb arengumaades RVGE tõttu rohkem kui 500 000 last aastas (2, 3). Arenenud riikides esineb surmajuhetsid rotaviirusinfektsiooni tõttu harva, kuid haigus on levinud ka väga hea hügieenitasemega riikides. Näiteks oli Soomes ajavahemikul 1985–1995 haiglaravi vajanud patsientide haigestumus ligikaudu 3 juhtu 1000 alla 5aastase lapse kohta

aastas (4). Siiski moodustavad suurema osa haigestumistest kergemad, haiglaravi mittevajavad juhud. Hinnanguliselt põeb 95% lastest enne 5aastaseks saamist rotaviirusinfektsiooni (1, 3).

Eestis põhjalikke epidemioloogilisi uuringuid rotaviirusinfektsiooni esinemise kohta üldrahvastiku hulgas korraldatud ei ole. Terviseameti andmetel registreeriti perioodil 2006–2010 aastas 1000–1500 RVGE-haigusjuhtu. Haigestest 80–85% olid alla 5aastased lapsed ja 85–90%-l Terviseametis registreeritud juhtudest patsient hospitaliseeriti. Selle alusel kujuneb hospitaliseerimiskordajaks 8–15 haiglaravijuhtu 1000 alla 5aastase lapse kohta aastas (5). Võrreldes Euroopa keskmisega – 3,7 juhtu

1000 alla 5aastase lapse kohta (6) – on Eestis hospitaliseerimine RVGE tõttu kuni neli korda sagedasem.

Rotaviirusevastane vaksineerimine

Vaksineerimine rotaviiruse vastu varajases eas jälgendab esmast rotaviirusnakkuse episoodi, mille tagajärjel ei teki küll elukestvat immuunsust, kuid väheneb raskete RVGEde ning surmajuhtude esinemise tõenäosus (6). Esimene rotaviirusevastane vaktsiin (Rotashield, firma Wyeth) sai müügiluba USAs 1998. aastal, kuid eemaldati kasutuselt aasta hiljem, sest ilmnesid seosed vaktsiini ja soole invaginatsiooni ehk soole-tuppumuse suurema esinemissageduse vahel (7). Aastal 2012 on Eestis, samuti kogu Euroopa Liidus ja USAs, müügiluba kahel suu kaudu manustataval nõrgestatud elusvaktsiinil – Rotateq (Sanofi Pasteur MSD) ja Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals). Rotateq, inimese-veise reassortantvaktsiin, sisaldab viit erinevat rotaviiruse serotüüpi – G1, G2, G3, G4 ja P1(8) – ning Rotarix üht inimese rotaviiruse RIX4414 nõrgestatud tüve. Mõlemat vaktsiini manustatakse suu kaudu alates 6. elunädalast – Rotateqi kolme ja Rotarixi kahe doosina. Miinimumintervall dooside vahel on 4 nädalat. Vaktsiine võib manustada ühel ajal koos teiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega, mis sisaldavad *Haemophilus influenzae b*, inaktiveeritud poliomüeliidi, meningokokk C, B-hepatiidi, difteeria-teetanuse-läkakõha või pneumokoki konjugeeritud vaktsiini. Samaaegset manustamist gripivaktsiiniga pole uuritud (8, 9).

Kliinilistes uuringutes on mõlemad vaktsiinid osutunud tõhusaks (efektiivsus 75–90%) mõõdukate ja raskete RVGE-juhtude vältimisel (10). Vaksineerimisprogrammide käivitamise järel tehtud uuringutes on saadud märgatavalt tagasihoidlikumaid tulemusi: vähenemine haigestumises ja arstiabi kasutamises on olnud 40–60% piires (10). Tõenäoliselt sõltub vaksineerimise tulemuslikkus haiguse epidemioloogilisest olukorrast ja serotüüpide levimusest, mis on tõendatult muutlikud nii ajas kui ka piirkonniti. Ka Eestis ajavahemikul 2007–2008 hospitaliseeritud kuni 5aastaste laste seas tehtud uuringust selgus, et meil erinevad RVGE-juhtusid põhjustavad viirustüved oluliselt Kesk- ja Ida-Euroopas levivatest haigustekitajatest ning viirustüvede esinemine

muutub suuresti ka aastate kaupa (11). Samas on mitmes riigis (Austraalia, USA, Soome) vaksineerimisprogrammide käivitamise järel täheldatud RVGEde vähenemist mitteimmuniseeritute hulgas (üldimmuunusfoon, ingl *herd immunity*) (10).

2012. aasta mai seisuga kuulus rotaviirusvaktsiin 33 riigi, sh Euroopa Liidu riikidest Austria, Belgia, Luksemburg ja Soome, riiklikesse immuniseerimiskavadesse. 2014. aastal alustatakse rotaviirusevastast vaksineerimist ka Lätis (12). Eestis on vaktsiini lisamine riiklikku immuniseerimiskavasse päevakorral, kuid otsust selle kohta ei ole veel langetatud. Lapsevanemate kulul vaksineeriti 2010. aasta Raviameti hulgimüügistatistika järgi Eestis rotaviiruse vastu ligikaudu 500 last (13).

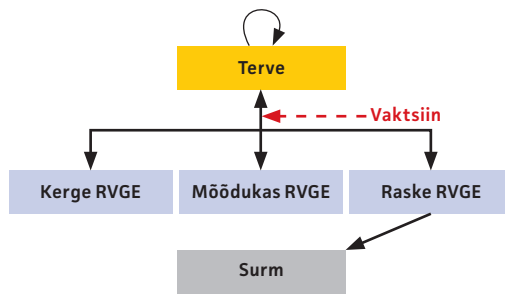
Kõigis arenenud riikides, kus rotaviirusevastased vaktsiinid on immuniseerimiskavasse lisatud, on koostatud ja avaldatud ka vastavad kulutõhususe analüüsid. Kulutõhusust kirjeldatakse tavapäraselt täiendkulu tõhususe määraga (ICER) lisanduva kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. ICER näitab vaksineerimise abil võidetud täie tervise juures elatud eluaasta maksumust. Seni tehtud rotaviirusinfektsiooni vaktsiinide kulutõhususe uuringutes on ICER varieerinud laiades piirides alates 30 000 kuni 150 000 euronit QALY kohta. Erinevused tulemustes on tingitud eelkõige sisendandmetest ning kõige suuremad erinevused esinevad riigiti vaktsiinide ja raviteenuste hindades ning haigestumuses ja arstiabi kasutamises. Paljuski mõjutab kulutõhususe hinnangut ka uuringu eemärgi ja meetodikaga valitud perspektiiv: analüüsi kaasatavad kulud võivad piirduda ravikuludega, aga võivad hõlmata ka teisi kulusid nagu haige hooldamisel saamata jäänud töötasu, lisamähkmete ostmiseks tehtud kulutused, surma korral matusekulud jt. Suured erinevused avaldatud kulutõhususe uuringutes näitavad, et nende tulemuste otsene ülekandmine Eestisse ei ole kohane. Neis uuringutes on rõhutatud vajadust teha kulutõhususe analüüs, lähtudes konkreetse riigi haigestumuse, ravitavade ja ravikulude andmetest (10).

Artikkel on kirjutatud Sotsiaalministeeriumi tellitud uuringu põhjal. Uuringuraporti täistekst (10) on kättesaadav internetipõhisest rahvatervishoiu raamatukogust RaTeRa, vt <http://www.rahvatervis.ut.ee>.

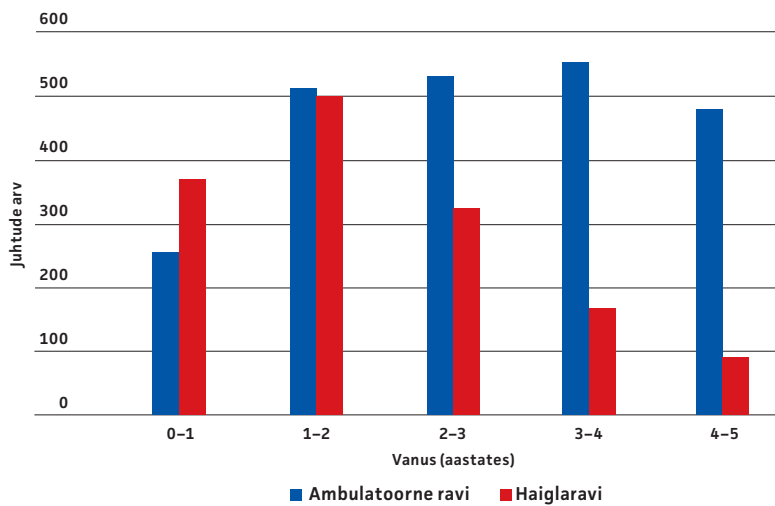
METOODIKA

Sarnaselt suurema osa varem tehtud kulu-
tõhususe uuringutega kasutati ka käes-
olevas analüüsis modelleerimiseks Markovi
mudelit, mille eelisteks teiste mudelite ees
on haigusprotsesside ja neist tulenevate
paljude terviseseisundite kujutamine liht-
sustatud kujul ning võimalus analüüsida
pikka ajaperioodi. Käesolevas analüüsis
koostati minimalistlik Markovi kohor-
dimudel programmis TreeAge Pro 2010
(TreeAge Software Inc).

Markovi matemaatiline mudel võimaldab
lihtsustatult kujutada haiguse kulgu ajas.
Modelleerimisel jaotatakse haiguse kulg
terviseseisundite alusel teineteist välistava-
teks osadeks ehk Markovi seisunditeks (nt
terve, nakatunud, haige, surnud). Vaatlus-
alusel kohordil on võimalik nende seisundite



Joonis 1. Rotaviirusinfektsioonivastast
vaktsineerimist kirjeldava Markovi mudeli
struktuur, milles kastid tähistavad erinevaid
haigusseisundeid ning nooled seisunditevahelisi
üleminekuid. Iga haigusseisundit iseloomustavad
vastav elukvaliteedi väärtus ja haigusjuhu
ravikulud.



Joonis 2. Soole viirusnakkushaigustesse (RHK-10 järgi A08) haigestumine
Eestis 2010. aastal kuni 5aastaste laste seas (juhtude arv) arstiabi tüüpe
kaupa haigekassa andmetel.

vahel liikuda vastavalt kindlaksmääratud
üleminekutõenäosustele, mis kirjeldavad
haiguse loomulikku arengut ja sekkumise
efektiivsust. Iga seisundiga, kus kohordi
liige viibib, kaasnevad kulud ja elukvali-
teedi näitaja. Analüüsitava perioodi pikkus
sõltub haiguse loomuliku arengu kiirusest
(kuu, aasta). Analüüsi tulemusena leitakse
igas tsüklis kulud ja summaarne elukvali-
teet kohordi kohta, millele rakendatakse
diskonteerimist ehk elukvaliteedi ja kulude
vähendamist kokkuleppelises määras (Eesti
ravimite farmakoökonoomilise hindamise
juhustest lähtuvalt määratakse 5% aastas). Diskont-
teerimine lähtub eeldusest, et nii raha kui
ka elukvaliteedi väärtus väheneb ajas. Käes-
olevas analüüsis kasutatud Markovi kohor-
dimudel jälgendab rotaviirusinfektsiooni
loomulikku kulgu (vt joonis 1). Analüüsis
jälgitakse vastsündinute kohorti viie aasta
jooksul. Mudeli kohaselt on võimalik ühe
aasta jooksul püsida tervena, haigestuda
ühte kolmest erineva raskusastmega RVGEst
ja seejärel paraneda (liikuda tagasi seisun-
dissse „terve“) või surra raske RVGE tagajärjel.

Mudeli sisendandmed

Liikumist joonisel 1 toodud seisundite vahel
kirjeldavad üleminekutõenäosused. Haiges-
tumise tõenäosus sõltub haiguse erinevate
raskusastmete levimusest ja lapse vanusest.
Vaktsineerimise korral ka vaktsiini efektiiv-
susest. Kuni 5aastaste laste haigestumuse
kirjeldamiseks Eestis kasutati haigekassa
raviarveid RHK-10 diagnoosikoodi A08 ja
selle alamkoodidega (soole viirus- ja muud
täpsustatud nakkused). Surmajuhte rotavii-
ruse tagajärjel ei ole viimasel aastakümnel
Eestis olnud, kuid nende esinemist ei saa
siiski täielikult välistada. Toetudes teiste
arenenud riikide kulu- ja tõhususe analüüsides
kasutatud andmetele (14), eeldati, et 10
aasta jooksul võib Eestis ühe aasta sünni-
kohordi kuni 2aastaste laste seas esineda
umbes 1 surmajuht rotaviirusinfektsiooni
tagajärjel (5 aasta perspektiivis hinnanguliselt
0,48 juhtu). Kõigi väikelaste seas, mitte
ühe aasta sünnikohordis, sureks selle
eelduse kohaselt rotaviiruse tagajärjel igal
teisel aastal 1 laps. Joonisel 2 on esitatud
rotaviirusinfektsiooni haigusjuhtude arv
vanuse ja arstiabi tüübi järgi. Ambulatoorse
ravi nimetuse alla on ühendatud perearstide
ja erakorralise meditsiini osakondade (EMO)
väljaantud raviarved, mis vastavad mudelis
mõõduka raskusega RVGE-le. Haiglaravi

juhud vastavad raskele RVGE-le. Kergete juhtude puhul on lähtunud eksperdihinnangust, et arstiabi mittevajavaid haigusjuhte on niisama palju kui arstiabi vajavaid juhte.

Kui üleminekutõenäosused kirjeldavad seisundite vahel liikumist, siis haigusepisoodi kestus, elukvaliteedi näitajad ja kulud konkreetse seisundiga kaasnevat. Andmed eelnevalt nimetatud sisendite ja vaktsiinide efektiivsuste kohta on esitatud tabelis 1.

Haigusepisoodi kestus päevades haiguse erinevate raskusastmete korral võeti Hollandis korraldatud uuringutest (15, 16). Elukvaliteedi näitajate puhul on lähtunud eeldusest, et terve lapse elukvaliteet on võrdne ühega ehk elukvaliteet on 100%. Mudelis on teaduskirjandusele toetudes arvestatud, et elukvaliteet kergete episoodide ajal on vähenenud 23% ning raskete haigusepisoodide korral 39% (15). Haigekassa 2010. aasta andmetel on arvatud RVGE ravikulud, ravimikulud ja kulud hooldushüvitisele haiguse ühe juhu kohta. Vaktsiinide efektiivsused on võetud vastavatest kliinilistest uuringutest (17–19).

Ravimiameti 2010.–2011. aasta hulgi-müügistatistika alusel oli Rotateqi doosi hind 42 eurot ja Rotarixil 40 eurot. Kuna Rotateqi manustatakse kolmes doosis, kujuneks kuuri hinnaks 126 eurot, kahe doosina manustataval Rotarixil 80 eurot. Teiste riikide kogemusele toetudes on tõenäoline, et Rotateqi hind langetatakse konkurentsipüsümiseks Rotarixiga võrreldavale tasemele. Näiteks oli USA riiklike vaktsineerimisprogrammide hinnakirjas 2011. aasta juuli seisuga Rotateqi kuuri maksumus 179,4 dollarit ja Rotarixil 178,4 dollarit (20). Käesoleva uuringu põhialalüüsis on mõlema vaktsiini kuuri hinnaks võetud võrdselt 80 eurot. Vaktsiinide manustamise kulu eraldi ei arvestatud, kuna eeldati, et suukaudse vaktsiini andmine väikelapsele rutiinse arstivisiidi ajal ei tähenda perearstile märkimisväärset lisatööd ega ajakulu. Põhialalüüsi tulemuste järel esitatakse tundlikkuse analüüsid, milles hinnatakse vaktsiini maksumuse, efektiivsuse, surmade esinemise tõenäosuse, ravikulude ja haiglaravi kasutamise mõju kulutõhususele.

PÕHIALALÜÜSI TULEMUSED

Modelleerimise abil arvutati ühe sünnikohordi laste haigusjuhtude arv, võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY) kohordi kohta ning kulud tervishoiusüsteemi rahas-

tajale mittevaktsineerimise ja vaktsineerimise tingimustes (vt tabel 2). Koondtulemusena on esitatud täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes ühe QALY kohta, mis näitab, kui suured on tervishoiusüsteemi rahalised kulutused ühe täiskvaliteetse eluaasta saavutamiseks kogu sünnikohordi vaktsineerimise korral.

Kõigi vastsündinute vaktsineerimine rotaviiruse vastu hoiaks ära märkimisväärse

Tabel 1. Rotaviirusinfektsiooni vaktsiinide kulutõhususe hindamise Markovi mudeli sisendparameetrid rotaviirusliku gastroenteriidi raskusastmete kaupa. Sulgudes on märgitud andmete allikad

Parameeter	Kerge	Mõõdukas	Raske	
Juhtude arv 5 aasta vältel mittevaktsineerimise korral	3408	2416	1008	
Haigusepisoodi kestus (päevades)	4 ⁽¹⁵⁾	8 ⁽¹⁵⁾	11 ⁽¹⁵⁾	
Elukvaliteedi halvenemine ⁽¹⁵⁾ haigusepisoodi kestel	-0,226	-0,226	-0,386	
Kulud*	Ravikulu juhu kohta	0	13 eurot	250 eurot
	Ravimikulu juhu kohta	6 eurot	6 eurot	6 eurot
	Hooldushüvitis juhu kohta	20,8 eurot	41,6 eurot	57,6 eurot
Efektiivsus	Rotateq ^(17,18)	74% (67–80%)	74% (67–80%)	94% (92–96%)
	Rotarix ⁽¹⁹⁾	79% (73–84%)	79% (73–84%)	96% (84–99%)

*Haigekassa andmed

Tabel 2. Rotaviirusliku gastroenteriidi (RVGE) juhtude arv, võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd), kulud ja täiendkulu tõhususe määr (ICER)* Eestis 2010. aastal

		Mittevaktsineerimine	Rotateq	Rotarix
Haigusjuhud	Kerge RVGE	3408	842	680
	Mõõdukas RVGE	2416	595	482
	Raske RVGE	1008	58	38
	Kokku	6832	1495	1200
Võidetud QALYd	Kerge RVGE	-	6,8	7,2
	Mõõdukas RVGE	-	9,6	10,3
	Raske RVGE	-	11,1	11,3
	Surm	-	28,2	28,2
	Kokku		55,7	57
Kulud (eurodes)**	Ravi	301 000	28 500	21 000
	Hooldushüvitis	209 000	41 000	33 000
	Vaktsineerimine	0	1 216 000	1 216 000
	Kogukulu	510 000	1 286 000	1 270 000
	Kogukulu 1 lapse kohta	32	80	79
ICER ühe lisanduva QALY kohta (eurodes)			14 100	13 500

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

**Kulud on esitatud ümardatult.

hulga kergeid, mõõdukaid ja raskeid RVGE-juhtumeid, mille arvel väheneb vastavalt ka perearsti visiitide, EMO külastuste ja hospitaliseerimiste arv. Surmajuhte vaksineerimise korral tõenäoliselt ei esineks ning ärahoitud suremuse arvelt võidetakse kogu kohordi kohta 5 aasta perspektiivis 28,2 QALYt, mis moodustab olulise osa vaksineerimise mõjust kohordile. Vaksineerimisega säästetakse Eestis 5 aasta jooksul ühe vaksineeritud sünnikohordi kohta ravikuludelt ligikaudu 275 000 ja hooldushüvitistelt 170 000 eurot. Samas kaasneb vaksineerimisega lisakulu 765 000 eurot, mille arvel kujuneb iga lisanduva täiskvaliteetse eluaasta maksumuseks 13 000 – 14 000 eurot.

Tulemuste tundlikkuse analüüsid

Tundlikkuse analüüsid uuritakse, millised kasutatud sisendandmetest avaldavad suurimat mõju põhianalüüsi tulemustele. Selleks muudetakse üksikshaaval sisendandmete väärtusi (nt efektiivsust vähendatakse 20%) ja arvutatakse muutunud andmetele vastav kulutõhusus. Tegelikus elus võivad sisendandmed muutuda korraka, erinevates kombinatsioonides ja suundades, kuid selliste mõjudega arvestamine muudaks analüüsi liiga keerukaks ega annaks lisaväärtust. Joonisel 3 on kirjeldatud valitud sisendandmete muutumise stsenaariume, mis kõige enam mõjutasid põhianalüüsi tulemusi.

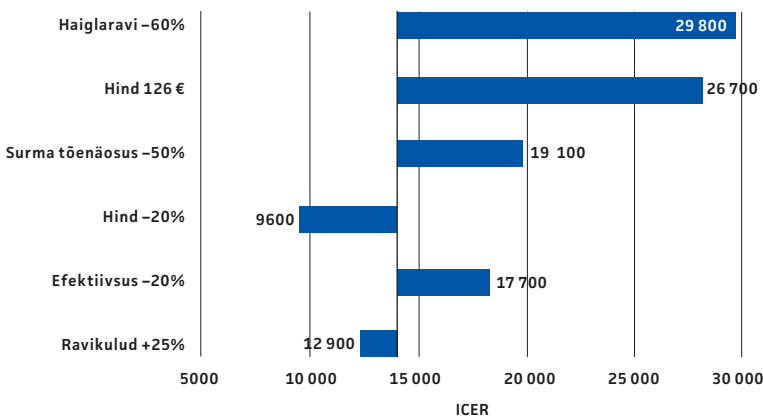
Kuna põhianalüüsi tulemustes vaktsiinidel olulist erinevust ei olnud, on tundlikkuse analüüsid toodud ühe vaktsiini näitel. Tundlikkuse analüüsid on koostatud järgmiste n-ö stsenaariumide kohaselt:

1. Stsenaarium „Hind 126 eurot“ – Rotateqi kuur maksab 126 eurot, mis on 2010.–2011. aasta hulгимүүгihind Eestis, s.t et hinda ei ole langetatud konkurendi tasemele.
2. Stsenaarium „Hind 64 eurot“ – Rotateqi hind on 20% odavam kui põhianalüüsis, s.o 64 eurot kuur.
3. Stsenaarium „Efektiivsus -20%“ – Rotateqi efektiivsus on 20% väiksem.
4. Stsenaarium „Haiglaravi -60%“ – haiglaravi kasutamine RVGE ravis Eestis on Euroopa keskmisel tasemel (60% väiksem praegusest).
5. Stsenaarium „Ravikulud +25%“ – ravikulud on 25% suuremad.
6. Stsenaarium „Surma tõenäosus -50%“ – 5 aasta jooksul sureb RVGE tagajärjel arvutuslikult 0,24 last 16 000 lapsega sünnikohordist (kõigist väikelastest 1 laps viie aasta jooksul).

Esimese kahe stsenaariumi puhul on lähtutud eeldusest, et vaktsiini hind sõltub valitsevast turuolukorrast ja tootjate müügistrateegiast, mis võivad muutuda. Kolmas stsenaarium näeb ette vaktsiini efektiivsuse vähenemise, mis võib tuleneda muutustest haiguse üldises levikus ja ringlevate serotüüpide jaotuses. Haiglaravi kasutamine Eestis RVGE ravis on võrreldes Euroopa keskmisega väga kõrgel tasemel. Neljas stsenaarium lähtubki võimalusest, et tulevikus väheneb haiglaravi kasutamine RVGE korral ka Eestis. Viienda stsenaariumi puhul on arvestatud raviteenuste 25%-lise hinnatõusuga, mis võib hakata avalduma juba lähiaastatel. Kuues stsenaarium kirjeldab surmajuhtude esinemise tõenäosuse mõju analüüsi tulemustele olukorras, kus RVGE tagajärjel sureks ühe aasta sünnikohordist hinnanguliselt 0,24 last viie aasta jooksul.

Joonisel 3 on keskteljeks valitud Rotateqi kulutõhususe põhianalüüsi ICER väärtus 14 051 euro/QALY. Keskteljest paremale ulatuvad tulbad tähistavad sisendeid, mille muutumisel kujuneb vaksineerimine oodatava tulemuse suhtes kulukamaks, s.t võrreldes põhianalüüsi tulemusega ICER kasvab. Vasakule ulatuvad tulbad tähistavad vastavalt väiksemat kulu ja ICERit.

Kõige rohkem mõjutab põhianalüüsi tulemusi haiglaravi sageduse vähenemine RVGE ravis. Kui senisest rohkem haigusjuhte ravitaks haigla asemel kodus, muutuks vaktsiini kasutuselevõtt vähem kulutõ-



Joonis 3. Rotaviirusinfektsiooni vaktsiini Rotateqi täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral.

husaks (ICER 29 800 eurot QALY kohta), kuna ravikulud, millelt saavutatakse Eestis kokkuhoid, oleksid väiksemad. Teiseks oluliseks mõjutajaks on vaktsiini hind. Riikliku tellimuse korral on kogused suured ja seetõttu on võimalik, et vaktsiinitootjad pakuvad madalamat hinda. Eeldades 20% allahindlust, oleks ICER 9600 eurot QALY kohta. Vaktsiinide 20% väiksem efektiivsus ja suurenenud ravikulud mõjutavad kulu- tõhususe hinnangut vähem (ICER vastavalt 17 700 ja 12 900 eurot QALY kohta). Surma- juhtude esinemise tõenäosuse vähenemine poole võrra muudab vaktsineerimise mõne- võrra vähem kulutõhusaks (ICER 19 000 eurot QALY kohta).

ARUTELU

Käesoleva analüüsi eesmärgiks oli tuvas- tada, milline on rotaviirusevastase vakt- sineerimise mõju väikelaste tervisele ja ravikuludele avalikus tervishoiusüsteemis vaktsiinide Rotateq või Rotarix kasutamisel. Selleks koostati süstemaatiline ülevaade teadusuuringutest vaktsiinide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta ning kulu- tõhususe arvutamiseks Markovi mudel.

Vaktsineerimisjärgsetes vaatlusuurin- gutes on rotaviirusinfektsioonivastase vaktsineerimise efektiivsus (40–60%) osutunud tagasihoidlikumaks võrreldes algsete kliiniliste uuringute tulemustega (kuni 90%) (10). See võib olla seotud viirus- tüvede leviku muutumisega nii ajas kui ka piirkonniti, mistõttu ei ole kliinilistes katsetes saadud tulemuste saavutamine reaalse meditsiinipraktika eesmärgiks. Samas on leitud, et vaktsineerimise tule- musena võib haiguse levimus väheneda ka mittevaktsineeritute seas ehk tekkida üldimmuunsusfoen, mis jällegi kaudselt suurendab vaktsineerimise positiivset mõju rahva tervisele. Neid vastassuunalisi mõjusid ei ole käesolevas analüüsis arvesse võetud.

Kulutõhususe hinnangud maailmas tehtud uuringutes varieeruvad suures ulatuses (ICERi väärtused 15 000 – 150 000 eurot QALY kohta), sõltudes eelkõige erine- vustest sisendandmetes. Enam tõenäoliste stsenaariumite korral maksaks üks QALY Eestis vaktsineerimise korral 13 000 – 30 000 eurot. Kõige enam mõjutab saadud täiendkulu tõhususe määra haiglaravi sage kasutamine RVGE ravis Eestis: selle ärahoidmisel tekib vaktsineerimisel oluline kokkuhoid. Kõigi analüüside puhul on

üheks olulisemaks mõjutajaks vaktsiini hind, mis samuti erineb riigiti suuresti. Üldiselt osutavad mujal maailmas korral- datud uuringud sarnaselt meie analüüsi tulemustega, et rotaviirusevastane vakt- sineerimine hoiab ära märkimisväärse hulga haigusjuhte, kuid toob kaasa suuri lisakulusid tervishoiusüsteemi rahastajale.

Analüüsi tulemusi mõjutab suuresti ka selleks valitud metoodika. Näiteks raken- datakse paljudes riikides elukvaliteedile väiksemat diskonteerimismäära kui kulu- dele, mille tulemusena muutuvad kulutõ- husamaks eelkõige need sekkumised, mille tulemused avalduvad kaugemas tulevikus. Käesoleva analüüsi puhul, kus vaktsineeri- mise tulemus avaldub mõne aasta jooksul, väiksema diskonteerimismäära rakenda- mine elukvaliteedile analüüsi tulemusi oluliselt ei mõjutaks. Mõnevõrra soodsam kulutõhususe hinnang saadakse ka kaudsete kulude, näiteks suurenenud mähkmevajadu- sest tekkinud kulude kaasamisel analüüsi. Kuna neid kulusid on keerukas hinnata ja mõju tulemustele oleks eeldatavalt margi- naalne, piirduti käesolevas analüüsis tervis- hoiusüsteemi rahastaja kuludega.

WHO soovib sekkumiste kulutõhususe hindamisel võtta lähtekohaks riikliku sise- majanduse kogutoodangu (SKT) inimese kohta aastas. Kui analüüsi tulemusena leitud täiendkulu tõhususe määr on väiksem SKTst inimese kohta aastas, võib sekkumist pidada väga kulutõhusaks. Kulutõhusaks ei peeta sekkumisi, mille korral on ICERi väärtus suurem kui kolm SKTd aastas (21). Eestis oli 2011. aastal SKT inimese kohta 11 918 eurot (22).

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 metoodika 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. Teaduskirjanduse põhjal saab väita, et mõlemad vaktsiinid on eesmärgipärasel kasutamisel efektiivsed ja ohutud. Vakt- siine võrdlevates kliinilistes uuringutes on erinevused nende efektiivsustes

marginaalsed ja seega nii kliiniliselt kui ka statistiliselt ebaolulised.

2. Kulutõhususe hinnangud Euroopa riikides korraldatud uuringutes varieeruvad suures ulatuses, kuid on samas suurusjärgus käesoleva analüüsi tulemustega – rotaviirusevastane vaktsineerimine hoiab ära märkimisväärse hulga haigusjuhte, kuid toob kaasa suuri lisakulusid tervishoiusüsteemile.
3. Rotaviirusevastane vaktsineerimine Eestis
 - hoiaks ära ligikaudu 90% RVGE-haigusjuhtudest;
 - annaks ühe aasta sünnikohordile (16 000 last) juurde 55–57 kvaliteetset eluaastat;
 - vähendaks ühe aasta sünnikohordi ravikulusid ligikaudu 275 000 ja hooldushüvitiste kulu ligikaudu 170 000 eurot;
 - läheks tervishoiusüsteemile sünnikohordi kohta maksma ligikaudu 1,3 miljonit eurot.
4. Kvaliteetse eluaasta maksumuseks kujuneb sõltuvalt vaktsiini hinnast ja haiglaravi kasutamise sagedusest 13 000 – 30 000 eurot.

TÄNUAVALDUS

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

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

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

SUMMARY

Cost-effectiveness of rotavirus vaccines in Estonia

Kristi Liiv¹, Eda Tamm², Marje Oona³, Eva Juus¹, Katrin Lutsar¹, Janek Saluse⁴, Raul-Allan Kiivet¹

Background. Rotavirus gastroenteritis is a widespread intestinal infection that causes a large part of infant mortality in developing countries. Although death cases are rare in developed countries, the burden to the health care system caused by milder cases

is considerable. Morbidity can be reduced by vaccination.

Objective. To evaluate the cost-effectiveness of vaccination against rotavirus with Rotarix or Rotateq compared to non-vaccination in Estonia from the perspective of the third party payer.

Methods. A Markov cohort model was constructed to follow an approximate Estonian annual birth cohort of 16, 000 children until the age of five. Vaccine coverage was assumed to be 95%. The vaccine efficacy of Rotarix against mild and moderate rotavirus gastroenteritis cases was assumed to be 79% and against hospitalization-requiring severe cases, 96%. The efficacy of Rotateq was assumed to be 74% and 94%, respectively. The main outcome measures of the model were mild (no medical attention necessary), moderate (GP visit needed) and severe (hospitalized) rotavirus gastroenteritis cases. Based on quality of life lost in association with measured outcomes, quality-adjusted life-years (QALY) were calculated for the vaccination and non-vaccination cohorts. Costs included the expenses associated with treatment, prescription drugs, parent's temporary work incapacity benefits and vaccine costs. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

Results. Approximately 90% of rotavirus gastroenteritis cases are prevented by vaccination. All cases of death would most likely be avoided. As compared to the non-vaccination arm, 55-57 QALYs are gained during the five-year period by vaccination. From the perspective of the third party payer, the incremental cost effectiveness ratio (ICER) for Rotarix and Rotateq vaccines compared to non-vaccination would be 13, 000–30, 000 €. The key impact factors for cost-effectiveness were the cost of vaccines and the number of cases requiring hospitalization.

Conclusions. Current analysis indicates that vaccination against rotavirus would prevent a considerable number of rotavirus gastroenteritis cases in Estonia. At the same time, vaccination costs exceed treatment cost savings fourfold.

¹Department of Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia

²Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

³Chair of Family Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

⁴Institute of Economics, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kristi Liiv, kristi.liiv@ut.ee

Keywords: rotavirus gastroenteritis, vaccines, vaccination, cost-effectiveness, health technology assessment

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022–8.
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304–6.
3. Introduction of rotavirus vaccines into national immunization programmes. WHO; 2009. http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.09_eng.pdf.
4. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:24–30.
5. Nakkushaiguste registreerimine Eestis 2011. a. *Terviseamet*; 2012. http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2011/NH_Eestis_2011.pdf
6. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl1):S7–S11.
7. Vaccine (RotaShield) and Intussusception. CDC; 2010. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>
8. Rotarix. Lisa 1. Ravimiomaduste kokkuvõte EMA/186937/2011. EMA; 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000639/WC500054587.pdf
9. Rotateq. Lisa 1. Ravimiomaduste kokkuvõte EMA/87196/2012. EMA; 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000669/WC500054181.pdf
10. Tamm E OM, Liiv K, Palm E jt. Rotaviirusinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. TÜ tervishoiu insituut; 2011. <http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/4922/1/Tamm2011.pdf>.
11. Soeorg H, Tamm E, Hui K, Pauskar M, et al. Group A rotavirus genotypes circulating prior to implementation of a National Immunization Program in Estonia. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:465–9.
12. WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm.
13. Ravimite hulgemüügi statistika. Kogumüügi aruanne. Ravimiamet; 2011.
14. Bilcke J, Beutels P. Reviewing the cost effectiveness of rotavirus vaccination. *Pharmacoeconomics* 2009;27:281–97.
15. de Wit MA, Koopmans MP, van der Blij JF, van Duynhoven YT. Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000;31:698–704.
16. Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008;11:471–84.
17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.
18. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010;169:1379–86.
19. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757–63.
20. CDC. CDC Vaccine Price List. CDC; 2011. www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm.
21. 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>
22. Sisemajanduse koguprodukt ja kogurahvatulu ühe elaniku kohta, Eesti Statistikaamet, RAA013. <http://www.stat.ee/rahvamajanduse-arvepidamine>.

Suhkrut sisaldavate alkoholivabade jookide rohke tarvitamine suurendab kehakaalu ja soodustab rasvumise teket

Rasvumist peetakse 21. sajandi epidemiaks, millega kaasnevad metaboolsed ja kardiovaskulaarsed komplikatsioonid.

Eelkõige laste ja noorukite hulgas on levinud suhkrut sisaldavate alkoholivabade jookide tarvitamine, mis USAs korraldatud uuringu andmeil võib teatud rahvastikurühmades katta umbes 15% kogu ööpäevas saadavast kaloraazist.

On näidatud, et suhkruga magustatud (peasjalikult rohkelt

fruktoosi sisaldava siirupiga) jookide tarvitamine erinevalt tahkete süsivesikute söömisest ei blokeeri söögiisu ja suurendab seega ööpäeva jooksul saadavate kalorite hulka. Levinud on veendumus, et eriti laste ja noorukite rasvumise ennetuses on oluline piirata suhkruga magustatud jookide tarvitamist.

Hollandis korraldatud topelt-pimedasse platseeboga kontrollitud uuringusse kaasati 641 normkaalulist 5–11-aastast last, kes tarvitasid 18 kuu vältel iga päev 250 ml kas suhkruga magustatud või suhkrut mittesisaldava maitseainega magustatud jooki. Võrreldes kaht rühma, ilmnes,

et suhkrut mittesisaldanud joogi tarvitamisel oli laste kehakaalu suurenemine keskmiselt 1 kg võrra väiksem võrreldes suhkrut sisaldanud jooki tarvitatud lastega.

Uuring kinnitab soovitusi rakendada rasvumiseepidemia pidurdamiseks meetmeid, mis piiraksid suhkrut sisaldavate jookide tarvitamist laste ja noorukite hulgas.

ALLIKAD

de Reyter JC, Olthof MR, Seidell JC, et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012 Sept 21; DOI: 10.1056/NEJMoa1203034.

Capiro S. Calories from soft-drinks – do they matter? *N Engl J Med* 2012 Sept 21; DOI: 10.1056/NEJMe1209884.

LÜHIDALT